INHIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA HUMANA

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad para la solicitud de patente provisional estadounidense con número de acta 61/949.808, presentada el 7 de marzo de 2014; y la solicitud de patente provisional estadounidense con número de acta 61/981.515, presentada el 18 de abril de 2014; ambas se incorporan en la presente por referencia.

ANTECEDENTES

Las serina proteasas constituyen el grupo de enzimas proteolíticas más grande y más ampliamente estudiado. Sus funciones esenciales en los procesos fisiológicos se extienden en áreas tan diversas como coagulación de la sangre, fibrinólisis, activación del complemento, reproducción, digestión y liberación de péptidos fisiológicamente activos. Gran parte de estos procesos vitales comienza con la escisión de un solo enlace peptídico o de unos pocos enlaces peptídicos en proteínas o péptidos precursores. Las reacciones proteolíticas limitadas secuenciales o cascadas forman parte de la coagulación de la sangre, fibrinólisis y activación del complemento. Las señales biológicas para iniciar estas cascadas se pueden

controlar y también amplificar. De manera similar, la proteinólisis controlada puede detener o inactivar proteínas o péptidos a través de escisiones de un solo enlace.

Las calicreínas son un subgrupo de serina proteasas. En seres humanos, la calicreína plasmática (*KLKB1*) no tiene ningún homólogo conocido, mientras que las peptidasas relacionadas con calicreína tisular (*KLK*) codifican una familia de quince serina proteasas estrechamente relacionadas. La calicreína plasmática participa en varias vías relacionadas con la vía intrínseca de coagulación, inflamación y el sistema del complemento.

La coagulación es el proceso mediante el cual la sangre forma coágulos, por ejemplo, para detener el sangrado. En cierto modo, la fisiología de la coagulación es compleja en cuanto a que incluye dos vías iniciales separadas, que convergen en una vía común final que produce la formación de coágulos. En la vía común final, la protrombina se convierte en trombina, que a su vez convierte fibrinógeno en fibrina, y esta última es el principal bloque de construcción de polímeros de fibrina reticulados que forman un trombo hemostático. De las dos vías iniciales corriente arriba de la vía común final, una se conoce como la vía intrínseca o de activación por contacto, y la otra se conoce como la vía extrínseca o de factor tisular.

La vía intrínseca comienza con la formación de un complejo primario en el colágeno mediante cininógeno de alto peso molecular (HMWK), precalicreína y FXII (factor XII; factor Hageman). La precalicreína se convierte en calicreína, y FXII se activa para convertirse en FXIIa. FXIIa luego convierte el factor XI (FXI) en FXIa, y FXIa a su vez activa el factor IX (FIX) que, con su cofactor FVIIIa, forma el complejo “tenasa”, que activa el factor X (FX) a FXa. FXa es responsable de la conversión de protrombina en trombina dentro de la vía común final.

La precalicreína, el precursor inactivo de calicreína plasmática, se sintetiza en el hígado y circula en el plasma unido a HMWK o como un cimógeno libre. La precalicreína se escinde mediante el factor XII activado (FXIIa) para liberar calicreína plasmática (PK) activada. La calicreína plasmática activada muestra actividad de endopeptidasa hacia enlaces peptídicos después de arginina (preferentemente) y lisina. PK luego genera FXIIa adicional en un bucle de retroalimentación, que a su vez activa el factor XI (FXI) a FXIa para conectarse a la vía común. Si bien la activación inicial de la vía intrínseca es a través de una pequeña cantidad de FXIIa que activa una pequeña cantidad de PK, es la posterior activación por retroalimentación de FXII por PK que controla el alcance de la activación de la vía intrínseca

y, por ende, la coagulación corriente abajo. Hathaway, W. E., et al. (1965) *Blood* 26:521-32.

La calicreína plasmática activada también escinde HMWK para liberar el péptido vasodilatador potente bradicinina. También puede escindir diversas proteínas precursoras inactivas a fin de generar productos activos, tales como plasmina (de plasminógeno) y urocinasa (de prourocinasa). Plasmina, un regulador de la coagulación, escinde proteolíticamente fibrina para obtener productos de degradación de fibrina que inhiben la formación excesiva de fibrina.

Los pacientes que sufrieron infarto de miocardio agudo (MI) muestran indicios clínicos de estar en un estado hipercoagulable (que promueve la formación de coágulos). Paradójicamente, esta hipercoagulabilidad se agrava aún más en pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico. Se observó un aumento de la generación de trombina, según se midió mediante niveles de trombina-antitrombina III (TAT), en pacientes que se sometieron a dicho tratamiento, en comparación con los niveles ya altos observados en aquellos que solo recibieron heparina. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33. Se propuso que el aumento de trombina es resultado de la activación de la vía intrínseca mediada por plasmina mediante la activación directa de FXII

por plasmina.

La hipercoagulabilidad inducida por fibrinólisis no solo produce el aumento de las tasas de reoclusión, sino que también probablemente sea responsable, al menos en parte, de la incapacidad de lograr la fibrinólisis completa del coágulo (trombo), una limitación importante del tratamiento fibrinolítico (Keeley, E. C. et al. (2003) Lancet 361: 13-20). Otro problema en el tratamiento fibrinolítico es el riesgo elevado de hemorragia intracraneal asociado a dicho tratamiento. Menon, V. et al. (2004) *Chest* 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22. Por lo tanto, un tratamiento anticoagulante complementario que no aumente el riesgo de sangrado, sino que inhiba la formación de nueva trombina, sería muy beneficioso.

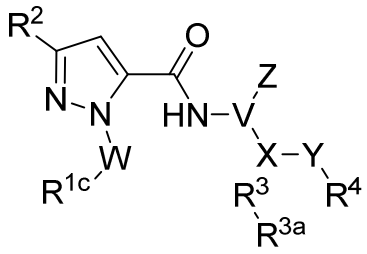
Por ende, existe una necesidad de desarrollar inhibidores de PK que inclinen el balance fibrinólisis/trombosis en el trombo oclusivo hacia la disolución, y así promuevan la revascularización y también atenúen el estado hipercoagulable, para así prevenir que el trombo se vuelva a formar y ocluya el recipiente.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos útiles para inhibir

la calicreína plasmática y tratar o prevenir enfermedades y afecciones relacionadas con la calicreína plasmática. Los compuestos y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son útiles como inhibidores de la calicreína plasmática humana.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representado mediante la Fórmula I:



(I)

en donde:

V es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

W es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), -C(NH_2), -C(NR^aR^b), -C(N_3), -C(CN), -C(NO_2), -C($S(O)_nR^a$), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-$S(O)_2R^c$], -C[S(O)(OR^c)], -C[-$S(O)_2(OR^c)$], -C[-$SO_2NR^cR^d$], -C(halógeno), -C[(C_1-C_8)alquilo], -C[(C_4-C_8)carbociclilalquilo], -C[(C_1-C_8)alquilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquenilo], -C[(C_2-C_8)alquenilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquinilo], -C[(C_2-C_8)alquinilo sustituido], -

C[aril(C_1-C_8)alquilo], C(O)N, CH_2N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N o $S(O)_2N$; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), -C(NH_2), -C(NR^aR^b), -C(N_3), -C(CN), -C(NO_2), -C($S(O)_nR^a$), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-$S(O)_2R^c$], -C[S(O)(OR^c)], -C[-$S(O)_2(OR^c)$], -C[-$SO_2NR^cR^d$], -C(halógeno), -C[(C_1-C_8)alquilo], -C[(C_4-C_8)carbociclilalquilo], -C[(C_1-C_8)alquilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquenilo], -C[(C_2-C_8)alquenilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquinilo], -C[(C_2-C_8)alquinilo sustituido] o -C[aril(C_1-C_8)alquilo], entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -

$N((C_1\text{-}C_6)alquil)\text{-}R^4$, $-N((C_1\text{-}C_6)alquil)CH_2\text{-}R^4$, $-N((CH_2)_2OH)\text{-}R^4$, $-N[(C_3\text{-}C_8)cicloalquil(C_1\text{-}C_6)alquil]R^4$, -heterociclil-$R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2\text{-}R^4$, $-OC(O)\text{-}R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ o $-SR^4$, en donde la porción $(C_1\text{-}C_6)$alquilo de $-((C_1\text{-}C_6)alquil)\text{-}R^4$ es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2NH_2$, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2, $(CH_2)_r\ NR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b, $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a, SCH_2R^a, $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ y $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o, de manera alternativa, Z es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

R^{1c} representa halo, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, ciano, $-C(=NH)NH_2$, $-CONR^aR^b$, $-(C_1\text{-}C_6)alquilCONR^aR^b$, $-SO_2CH_3$, formilo, acilo, $-NH_2$, $-C(=NH)NH(OH)$, $-C(=NH)NH(C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo), $-C(=NH)NH(C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo), $-C(=NH)NH(C(O)S\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo), -

$C(=NH)NH(C(O)(OCH(C_1\text{-}C_6)alquil)OC(O)(C_1\text{-}C_6)alquilo)$,

arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa halo, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$fluoroalquilo, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2NH_2$, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2, $(CH_2)_r\ NR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b, $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a, SCH_2R^a, $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ o $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o, de manera alternativa, R^{3a} es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

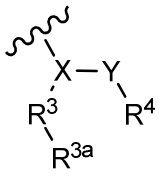
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo

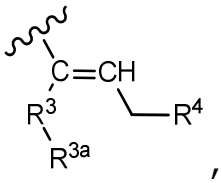
opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1$-$C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1$-$C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar $-NR^a-$ fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;

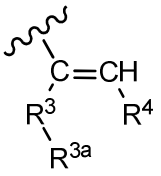
cada R^a y R^b es independientemente H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_2$-$C_8)$alquenilo, $(C_2$-$C_8)$alquinilo, aril$(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$carbociclilalquilo, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ o $–SO_2NR^cR^d$;

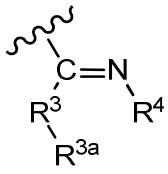
cada R^c y R^d es independientemente H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_2$-$C_8)$alquenilo, $(C_2$-$C_8)$alquinilo, $(C_4$-$C_8)$carbociclilalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)(C_1$-$C_8)$alquilo, $-S(O)_n(C_1$-$C_8)$alquilo o aril$(C_1$-$C_8)$alquilo; o, cuando R^c y R^d están unidos a un átomo de nitrógeno común, entonces pueden formar un anillo heterocíclico de

3 a 7 miembros, en donde opcionalmente un átomo de carbono del anillo heterocíclico se puede reemplazar por -O-, -S- o -NR^a-;



puede representar 

, 

o 

;

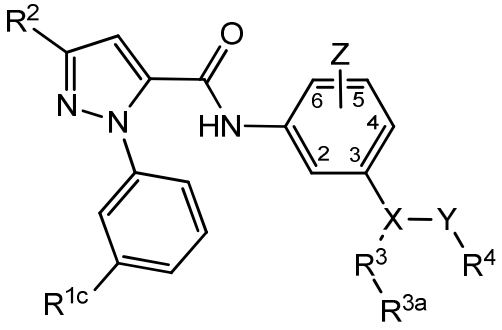
n es 2 o 3;

r es, independientemente para cada caso, 0, 1, 2 o 3;

p es, independientemente para cada caso, 0, 1 o 2; y

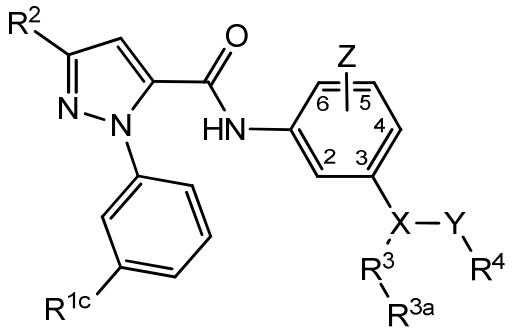
la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula II:



(II).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula III:



(III)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -$OC(O)NR^aR^b$, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

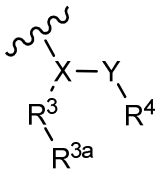
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente

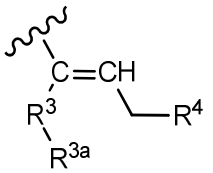
sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

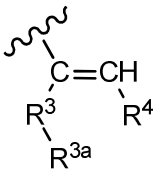
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



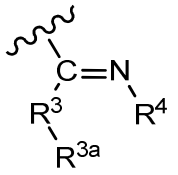
puede representar



,

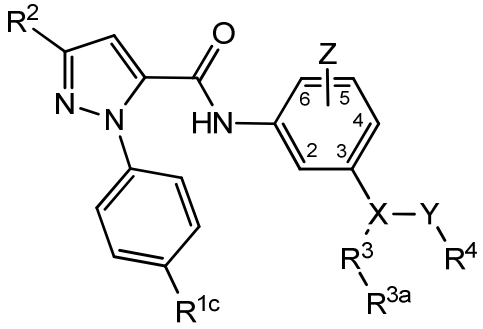


o



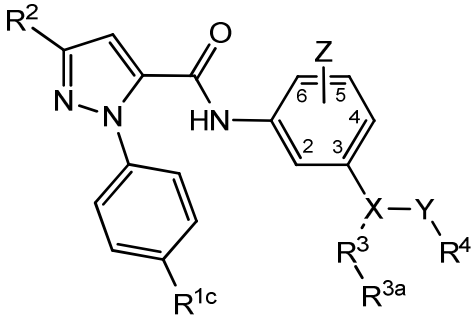
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula IV:



(IV).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula V:



(V)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

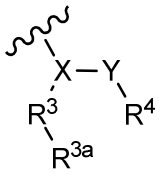
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

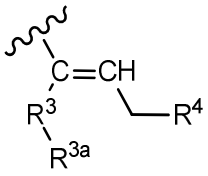
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-

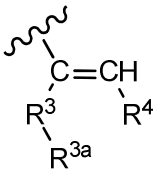
C_6)alquil)OH, -CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



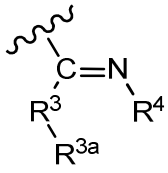
puede representar



,

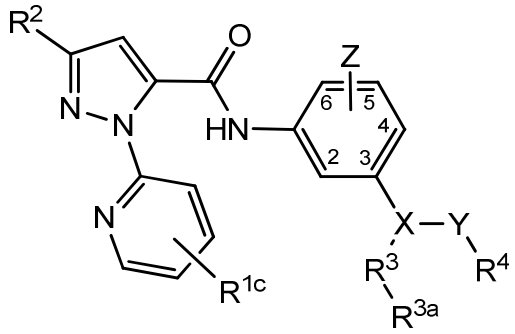


o



.

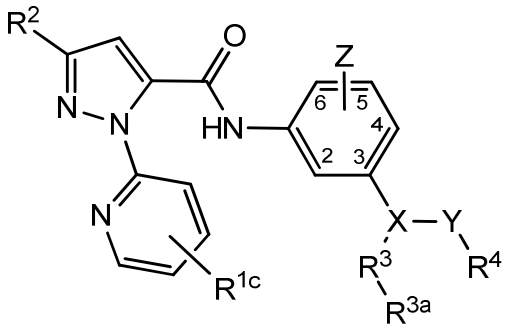
En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula VI:



(VI).

En algunas formas de realización, el compuesto se

representa mediante la Fórmula VI:



(VII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

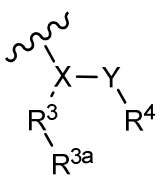
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi,

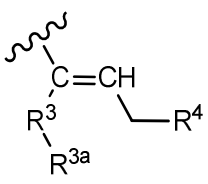
ciano, $-SO_2CH_3$, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

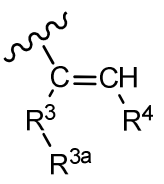
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



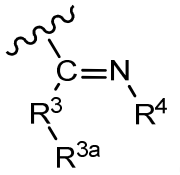
puede representar



,

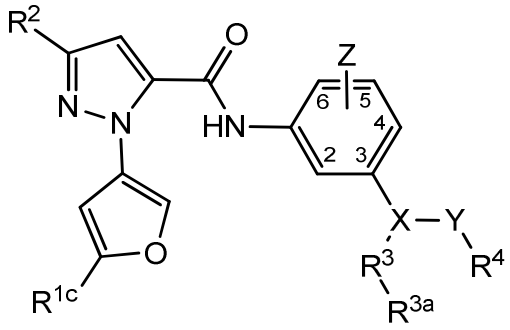


o



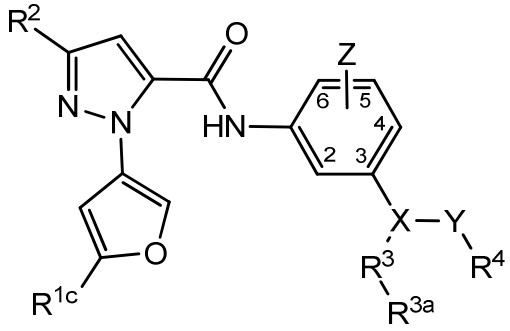
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula VIII:



(VIII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula IX:



(IX)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

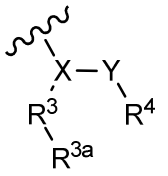
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

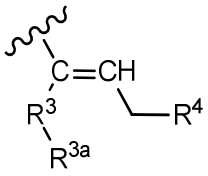
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-

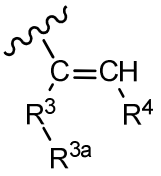
C_6)alquil)OH, -CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



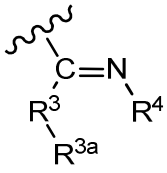
puede representar



,

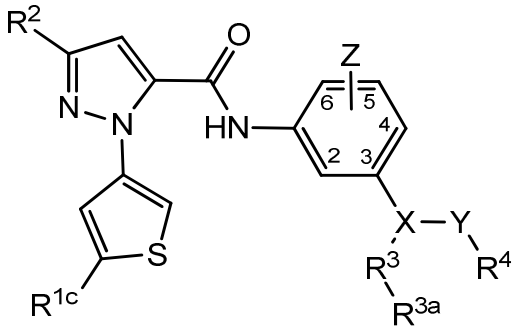


o



.

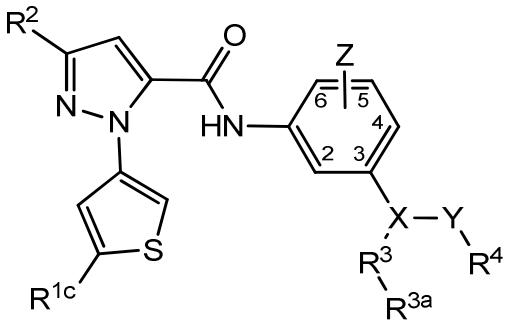
En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula X:



(X).

En algunas formas de realización, el compuesto se

representa mediante la Fórmula XI:



(XI)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

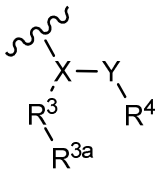
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente

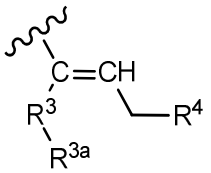
sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

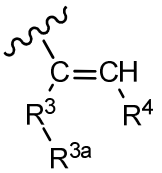
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)\text{alquilo})_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



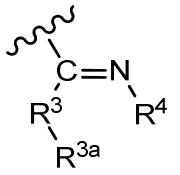
puede representar



,

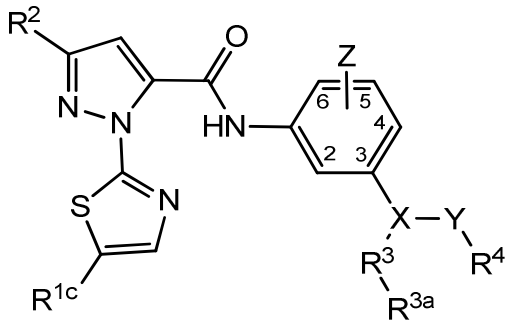


o



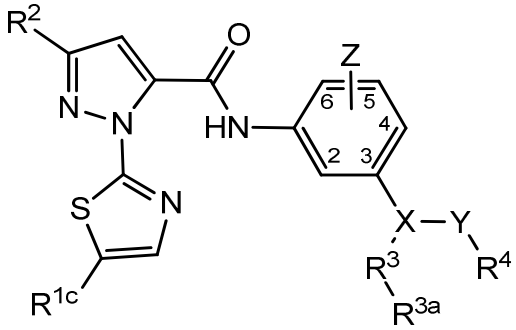
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XII:



(XII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XIII:



(XIII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

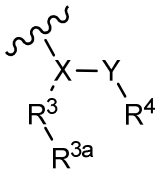
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

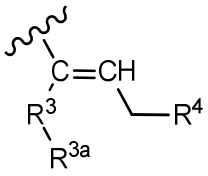
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

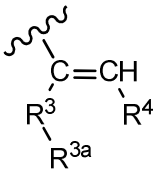
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

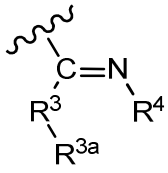
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-

C_6)alquil)OH, -CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



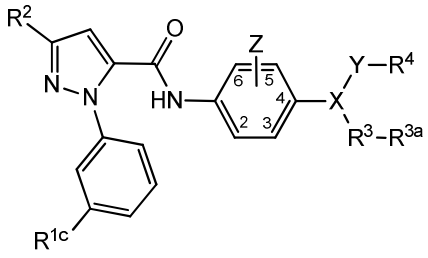
puede representar


,


o


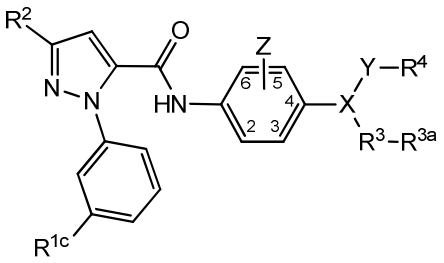
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XIV:



(XIV).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XV:



(XV)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

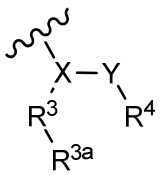
-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

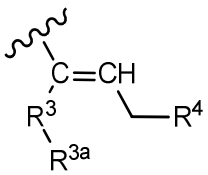
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -$NHC(O)$(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

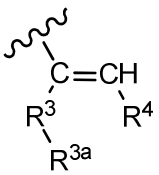
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH$((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



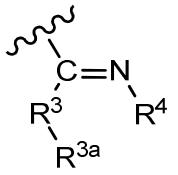
puede representar



,

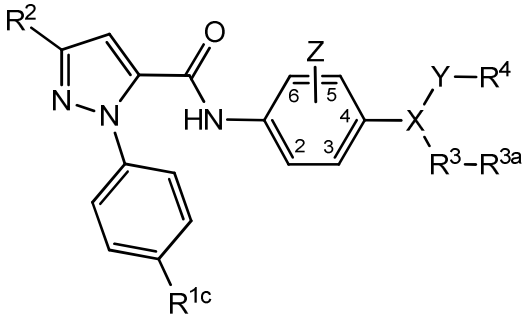


o



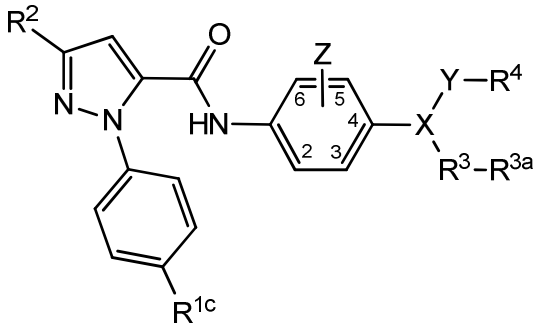
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XVI:



(XVI).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XVII:



(XVII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

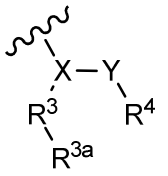
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

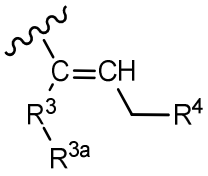
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido; y

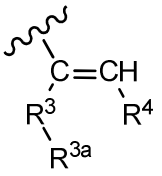
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

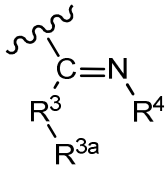
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-

C_6)alquil)OH, -CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



puede representar


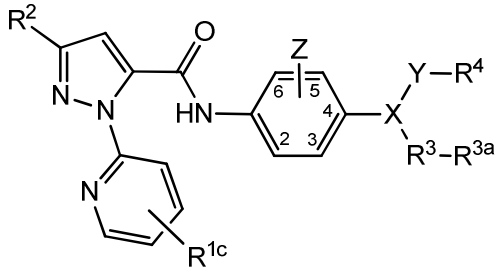
,


o


.

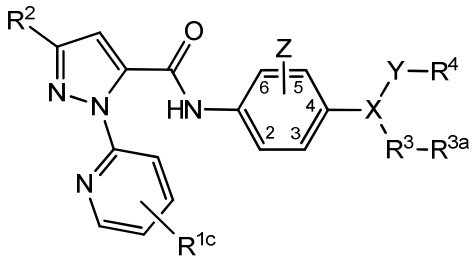
la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XVIII:



(XVIII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XIX:



(XIX)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

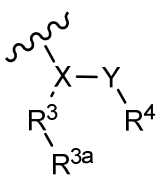
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi,

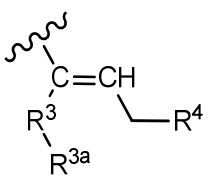
ciano, $-SO_2CH_3$, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido; y

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

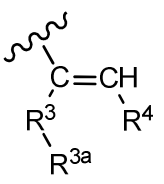
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



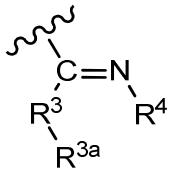
puede representar



,

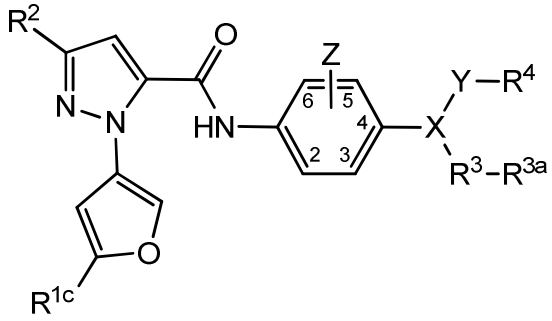


o



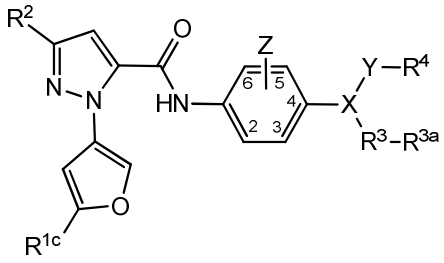
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XX:



(XX).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXI:



(XXI)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -

$N((C_1\text{-}C_6)alquil)CH_2\text{-}R^4$, $\text{-}N((CH_2)_2OH)\text{-}R^4$, $\text{-}N[(C_3\text{-}C_8)cicloalquil(C_1\text{-}C_6)alquil]R^4$, -heterociclil-$R^4$, $\text{-}OR^4$, $\text{-}OCH_2\text{-}R^4$, $\text{-}OC(O)\text{-}R^4$, $\text{-}OC(O)NR^aR^b$, $\text{-}SCH_2R^4$ o $\text{-}SR^4$, en donde la porción $(C_1\text{-}C_6)$alquilo de $\text{-}((C_1\text{-}C_6)alquil)\text{-}R^4$ es opcionalmente sustituida;

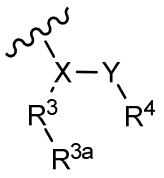
Z está ausente o representa halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}CF_3$, $\text{-}OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}C(O)NH_2$, ciano, $\text{-}NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2NH_2$ o $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo;

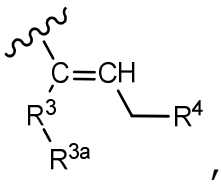
R^{1c} representa halo, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, ciano, $\text{-}SO_2CH_3$, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido; y

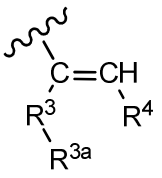
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}CF_3$, $\text{-}OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}C(O)NH_2$, ciano, $\text{-}NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $\text{-}SO_2NH_2$;

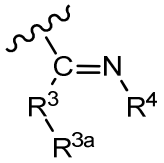
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}CH_2OH$, $\text{-}CH((C_1\text{-}C_6)alquil)OH$, $\text{-}CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)alquilo)_2$, arilo

opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



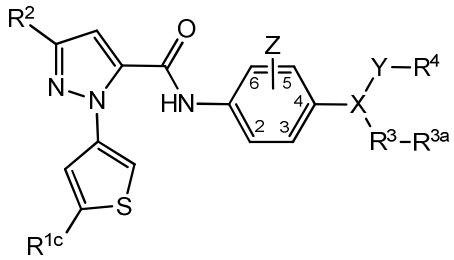
puede representar


,


o


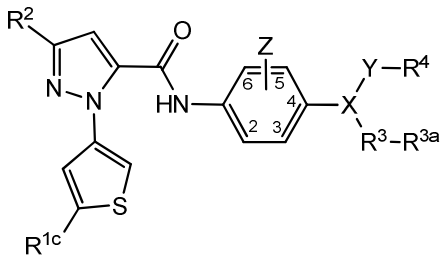
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXII:



(XXII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXIII:



(XXIII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

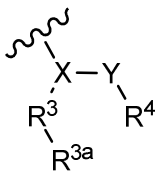
-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

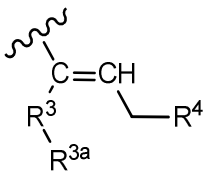
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido; y

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -$NHC(O)$(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

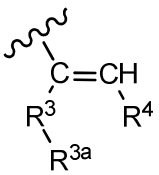
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH$((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



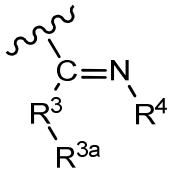
puede representar



,

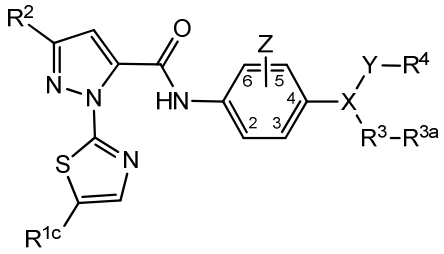


o



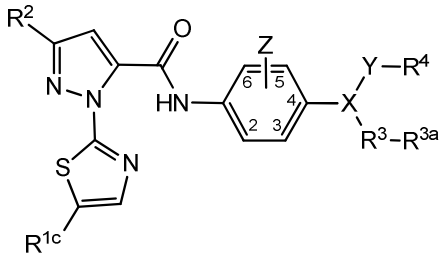
.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXIV:



(XXIV).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXV:



(XXV)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-

C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

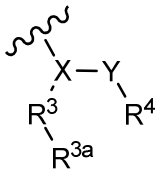
Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

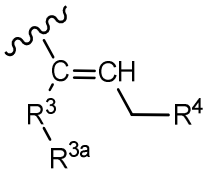
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)alquilo)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo

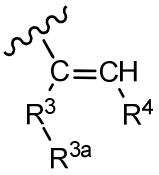
opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo; y



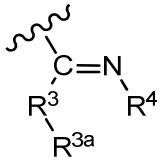
puede representar



,

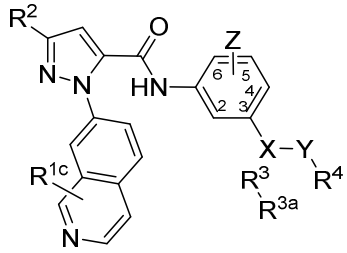


o



.

En otras formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXVI:



(XXVI)

en donde:

X representa CH, C(OH), -C(NH_2) o -C(NR^aR^b);

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo, -NH_2 o arilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2; y

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-

C_6)alquil)OH, -CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunos aspectos, la invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y así tratar o prevenir la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada. En una forma de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la

actividad de calicreína plasmática no deseada se seleccionan del grupo que consiste en apoplejía, inflamación, lesión por revascularización, infarto de miocardio agudo, flebotrombosis profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante el *bypass* cardiopulmonar, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se informaron inhibidores de calicreína plasmática que son útiles en métodos y composiciones terapéuticos adecuados para usar en la eliminación o reducción de diversas formas de isquemia, que incluyen, entre otras, pérdida de sangre perioperatoria, isquemia cerebral, el inicio de la respuesta inflamatoria sistémica y/o lesión por revascularización, por ejemplo, lesión por revascularización asociada a la isquemia cerebral o a una isquemia cerebral focal. La pérdida de sangre perioperatoria es consecuencia de procedimientos quirúrgicos invasivos que producen la activación por contacto

de componentes del complemento y los sistemas de coagulación/fibrinólisis. Los inhibidores de calicreína se pueden usar para reducir o prevenir la pérdida de sangre perioperatoria y una respuesta inflamatoria sistémica en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos invasivos, en especial, cirugías cardiotorácicas. Los inhibidores de calicreína también se pueden usar para reducir o prevenir la isquemia cerebral y apoplejía, y/o la lesión por revascularización asociada a la isquemia cerebral. También pueden prevenir déficits neurológicos y cognitivos asociados a la apoplejía, a la pérdida de sangre y a la isquemia cerebral, por ejemplo, acontecimientos que no están asociados a la intervención quirúrgica. Otros ejemplos de aplicaciones de inhibidores de calicreína incluyen cirugía cardíaca pediátrica, trasplante de pulmón, reemplazo de cadera total y trasplante de hígado ortotópico, para reducir o prevenir la apoplejía durante estos procedimientos, y también para reducir o prevenir la apoplejía durante el injerto de *bypass* coronario (CABG) y oxigenación de membrana extracorporal (ECMO).

Definiciones

Como se usa en la presente, el término “alquilo” es un término del estado de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena

lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En algunas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene alrededor de 30 o menos átomos de carbono en su estructura principal (por ejemplo, C_1-C_{30} para cadena lineal, C_3-C_{30} para cadena ramificada) y, de manera alternativa, alrededor de 20 o menos. En una forma de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal C_1-C_{10}. En una forma de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal C_1-C_6. En una forma de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada C_3-C_{12}. En una forma de realización, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena ramificada C_3-C_8. Los cicloalquilos tienen de alrededor de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono en su estructura del anillo y, de manera alternativa, alrededor de 5, 6 o 7 carbonos en la estructura del anillo.

Como se usa en la presente, el término “heterociclilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos, que incluyen, entre otros, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden ser completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de

insaturación (para evitar dudas, el grado de insaturación no produce un sistema de anillos aromáticos) y que tienen 3 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. A modo de ejemplo, que no debe interpretarse como limitativo del alcance de la presente invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, azetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, furilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, pirazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benztiadiazolilo, indolilo, benztriazolilo, naftiridinilo, azepinas, azetidinilo, morfolinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinicludinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo.

El término “heteroátomo” se conoce en el estado de la técnica e incluye un átomo de cualquier elemento diferente de

carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y de manera alternativa, oxígeno, nitrógeno o azufre.

Como se usa en la presente, el término “ciloalquilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo.

Como se usa en la presente, el término “heterocicloalquilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (es decir, heterociclilo).

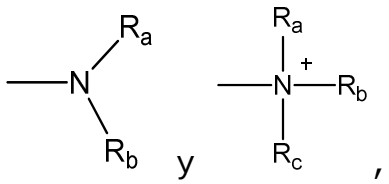
Como se usa en la presente, el término “alquenilo” significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado mediante la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, entre otros, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

Como se usa en la presente, el término “alquinilo” significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, entre otros, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-

pentinilo y 1-butinilo.

El término “alquileno” se conoce en el estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un dirradical que se obtiene eliminando dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se define en la presente. En una forma de realización, un alquileno se refiere a un alcano disustituido, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano o similares. Es decir, en una forma de realización, un “alquilo sustituido” es un “alquileno”.

El término “amino” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a aminas no sustituidas y sustituidas, por ejemplo, una porción que se puede representar mediante las fórmulas generales:



en donde R_a, R_b y R_c, cada uno independientemente, representan

un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_x-R_d$, o R_a y R_b, junto con el átomo de N al que están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y x es cero o un entero en el rango de 1 a 8. En algunas formas de realización, solo uno de R_a o R_b puede ser un carbonilo, por ejemplo, R_a, R_b y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras formas de realización, R_a y R_b (y opcionalmente R_c), cada uno independientemente, representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_x-R_d$. En una forma de realización, el término “amino” se refiere a $–NH_2$.

El término “acilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo o radical de la forma RCO-, en donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoílo y malonilo.

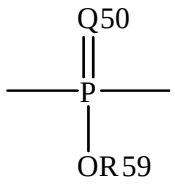
Como se usa en la presente, el término “aminoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una forma de realización, el término “aminoalquilo” se refiere a un grupo aminometilo.

El término “aminoacilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo

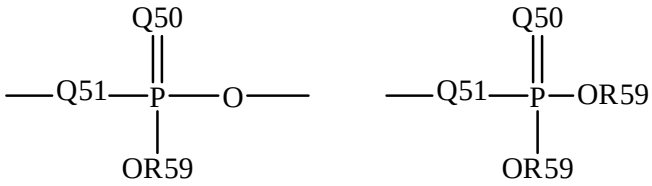
acilo sustituido con uno o más grupos amino.

Como se usa en la presente, el término “aminotionilo” se refiere a un análogo de un aminoacilo en donde O de RC(O)- se reemplazó por azufre, y por ende, es de la forma RC(S)-.

El término “fosforilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, en general se puede representar mediante la fórmula:



en donde Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo; por ejemplo, -P(O)(OMe)- o -$P(O)(OH)_2$. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo se puede representar mediante las Fórmulas generales:



en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definieron anteriormente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, -O-P(O)(OH)OMe o -NH-$P(O)(OH)_2$. Cuando Q50 es S, la porción fosforilo es un “fosforotioato”.

Como se usa en la presente, el término “aminofosforilo” se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un

grupo amino, como se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)NMe_2.

Como se usa en la presente, el término “carbonilo” se refiere a -C(O)-.

Como se usa en la presente, el término “tiocarbonilo” se refiere a -C(S)-.

Como se usa en la presente, el término “alquilfosforilo” se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo alquilo, como se define en la presente; por ejemplo, -P(O)(OH)Me.

Como se usa en la presente, el término “alquiltio” se refiere a un alquil-S-.

El término “arilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno y pireno. El anillo aromático se puede sustituir en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo),

ciano o similares. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en donde dos anillos contiguos tienen dos o más carbonos en común (los anillos son “anillos fusionados”), en donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. En una forma de realización, el término “arilo” se refiere a un grupo fenilo.

El término “heteroarilo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. El “heteroarilo” se puede sustituir en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como triflurometilo), ciano o similares. El término “heteroarilo” también incluye

sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en donde dos anillos contiguos tienen dos o más carbonos en común (los anillos son “anillos fusionados”), en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos.

Los términos “aralquilo” o “arilalquilo” son términos del estado de la técnica y, como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

Los términos “heteroaralquilo” o “heteroarilalquilo” son términos del estado de la técnica y, como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi” significa un grupo alquilo, como se define en la presente, unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

Como se usa en la presente, el término “ariloxi” significa un grupo arilo, como se define en la presente, unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de

oxígeno.

Como se usa en la presente, el término “heteroariloxi” significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente, unido a la porción molecular de origen mediante un átomo de oxígeno.

Como se usa en la presente, el término “carbociclilo” significa un radical hidrocarburo monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene de 3 a 12 átomos de carbono, que es completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados, y para evitar dudas, el grado de insaturación no produce un sistema de anillos aromáticos (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

El término “ciano” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –CN.

Como se usa en la presente, el término “fluoroalquilo” se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde algunos o todos los hidrógenos se reemplazan por flúor.

El término “halo” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –F, –Cl, -Br o –I.

El término “hidroxi” es un término del estado de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a –OH.

Algunos compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla que todos esos compuestos, incluso isómeros *cis* y *trans*, (*R*)- y (*S*)-enantiómeros, diastereoisómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de estos y otras mezclas de estos, se encuentran dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, así como mezclas de estos, se incluyen en la presente invención.

Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa, y el grupo auxiliar se escinde para obtener los enantiómeros deseados puros. De manera alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, se forman sales diastereoméricas con un ácido o

una base ópticamente activos adecuados, luego los diastereómeros así formados se resuelven mediante cristalización fraccionaria o medios cromatográficos conocidos en el estado de la técnica, y luego se recuperan los enantiómeros puros.

Se comprenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluyen la condición implícita de que la sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución produzca un compuesto estable, por ejemplo, que no se someta espontáneamente a transformación, tal como mediante redisposición, fragmentación, descomposición, ciclización, eliminación u otra reacción.

También se contempla que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes aceptables de compuestos orgánicos. En un aspecto más amplio, los sustituyentes aceptables incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los que se describieron anteriormente en la presente. Los sustituyentes aceptables pueden ser uno o más y los mismos o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. A los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener

sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente aceptable de los compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfaga las valencias de los heteroátomos. La presente invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes aceptables de compuestos orgánicos.

Para los fines de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Manual de química y física, 67.ª ed., 1986-87, portada interna.

Otros términos químicos se usan en la presente de acuerdo con el uso convencional en el estado de la técnica, como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco, que se incorpora en la presente por referencia). A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que les otorga habitualmente una persona del oficio de nivel medio al que pertenece la invención.

Como se usa en la presente, la expresión “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico,

cítrico, metansulfónico, bencensulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftalen-2-sulfónico y otros ácidos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden incluir formas en donde la relación de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula del compuesto de la Fórmula I. En otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas del compuesto de la Fórmula I por molécula de ácido tartárico.

Como se usan en la presente, las expresiones “portador” y “portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico” se refieren a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que un compuesto se administra o se formula para su administración. Los ejemplos no limitativos de dichos portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen líquidos, tales como agua, solución salina y aceites; y sólidos, tales como goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes y colorantes. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos

adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, el término "tratar" significa prevenir, detener o ralentizar la progresión de una enfermedad o una afección en un sujeto, o eliminarla. En una forma de realización, "tratar" significa detener o ralentizar la progresión de una enfermedad o afección en un sujeto, o eliminarla. En una forma de realización, "tratar" significa reducir al menos una manifestación objetiva de una enfermedad o afección en un sujeto.

Como se usa en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para producir un efecto biológico deseado.

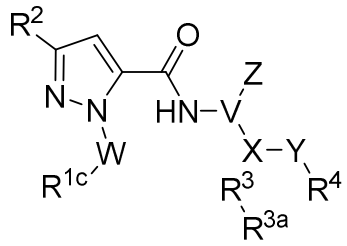
Como se usa en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para producir un efecto terapéutico deseado.

Como se usa en la presente, el término "inhibir" significa disminuir en una cantidad o medida mensurable de manera objetiva. En diversas formas de realización, "inhibir" significa disminuir en al menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 % en comparación con el control relevante. En una forma de realización, "inhibir" significa disminuir en 100 %, es decir, detener o eliminar.

Como se usa en la presente, el término “sujeto” se refiere a un mamífero. En diversas formas de realización, un sujeto es un ratón, una rata, un conejo, un gato, un perro, un cerdo, una oveja, un caballo, una vaca o un primate no humano. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano.

Compuestos

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula I:



(I)

en donde:

V es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

W es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), -C(NH_2), -C(NR^aR^b), -C(N_3), -C(CN), -C(NO_2), -C($S(O)_nR^a$), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-$S(O)_2R^c$], -C[S(O)(OR^c)], -C[-$S(O)_2$(OR^c)], -C[-$SO_2NR^cR^d$], -C(halógeno), -C[(C_1-C_8)alquilo], -C[(C_4-C_8)carbociclilalquilo], -C[(C_1-C_8)alquilo sustituido], -

C[(C_2-C_8)alquenilo], -C[(C_2-C_8)alquenilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquinilo], -C[(C_2-C_8)alquinilo sustituido], -C[aril(C_1-C_8)alquilo], C(O)N, CH_2N, N, C(O), P(O), -O-, S(O)N o $S(O)_2$N; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), -C(NH_2), -C(NR^aR^b), -C(N_3), -C(CN), -C(NO_2), -C($S(O)_nR^a$), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-$S(O)_2R^c$], -C[S(O)(OR^c)], -C[-$S(O)_2$(OR^c)], -C[-$SO_2NR^cR^d$], -C(halógeno), -C[(C_1-C_8)alquilo], -C[(C_4-C_8)carbociclilalquilo], -C[(C_1-C_8)alquilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquenilo], -C[(C_2-C_8)alquenilo sustituido], -C[(C_2-C_8)alquinilo], -C[(C_2-C_8)alquinilo sustituido] o -C[aril(C_1-C_8)alquilo], entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-

R^4, $-CH_2C(O)-R^4$, $-CH_2NH-R^4$, $-CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4$, $-CR^aR^b-R^4$, $-NH-R^4$, $-NHCH_2-R^4$, $-NHC(O)-R^4$, $-N((C_1-C_6)alquil)-R^4$, $-N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4$, $-N((CH_2)_2OH)-R^4$, $-N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4$, -heterociclil-$R^4$, $-OR^4$, $-OCH_2-R^4$, $-OC(O)-R^4$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-SCH_2R^4$ o $-SR^4$, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de $-((C_1-C_6)alquil)-R^4$ es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1-C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1-C_6)$alquilo, $-SO_2NH_2$, (C_3-C_8)cicloalquilo, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2, $(CH_2)_r\ NR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b, $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2-(C_1-C_6)$alquilo, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a, SCH_2R^a, $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ y $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o, de manera alternativa, Z es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, $-C(=NH)NH_2$, $-CONR^aR^b$, $-(C_1-C_6)$alquil$CONR^aR^b$, $-SO_2CH_3$, formilo, acilo, $-NH_2$, $-C(=NH)NH(OH)$, -

$C(=NH)NH(C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo), -$C(=NH)NH(C(O)O\text{-}(C_1\text{-}C_6)$haloalquilo), -$C(=NH)NH(C(O)S\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo), -$C(=NH)NH(C(O)(OCH(C_1\text{-}C_6)$alquil$)OC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo), arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa halo, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$fluoroalquilo, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2NH_2$, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2, $(CH_2)_r\ NR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b, $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2\text{-}(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a, SCH_2R^a, $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$ o $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; o, de manera alternativa, R^{3a} es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste

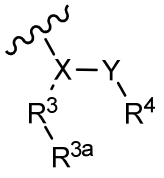
en N, O y S;

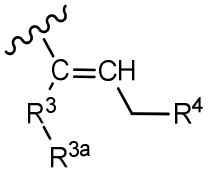
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1$-$C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1$-$C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar $-NR^a-$ fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;

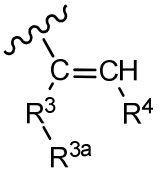
cada R^a y R^b es independientemente H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_2$-$C_8)$alquenilo, $(C_2$-$C_8)$alquinilo, aril$(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$carbociclilalquilo, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ o $–SO_2NR^cR^d$;

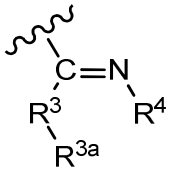
cada R^c y R^d es independientemente H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_2$-$C_8)$alquenilo, $(C_2$-$C_8)$alquinilo, $(C_4$-$C_8)$carbociclilalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)(C_1$-$C_8)$alquilo, $-S(O)_n(C_1$-$C_8)$alquilo o aril$(C_1$-$C_8)$alquilo; o,

cuando R^c y R^d están unidos a un átomo de nitrógeno común, entonces pueden formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde opcionalmente un átomo de carbono del anillo heterocíclico se puede reemplazar por -O-, -S- o $-NR^a-$;



puede representar


,


o


;

n es 2 o 3;

r es, independientemente para cada caso, 0, 1, 2 o 3;

p es, independientemente para cada caso, 0, 1 o 2; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

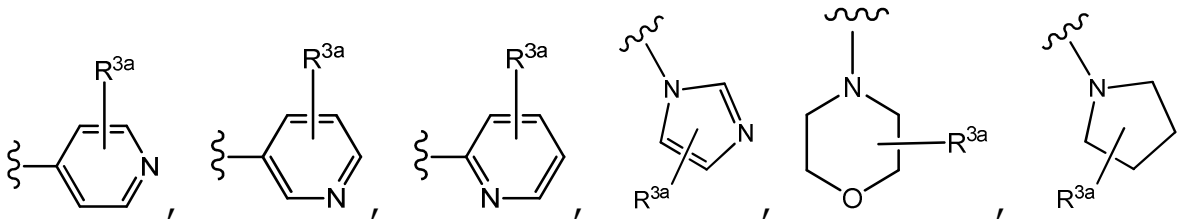
En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-CHNHCH_2-$.

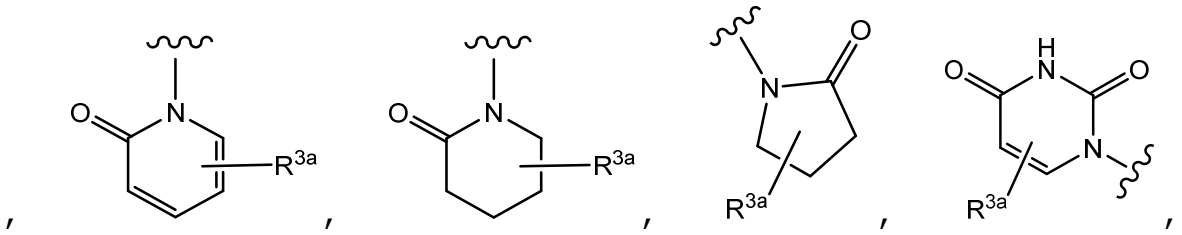
En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-C(OH)CH_2CH_2-$.

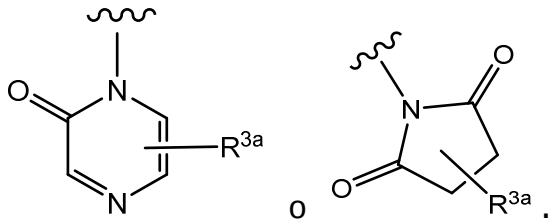
En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-CHOCH_2-$.

En algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

En algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa



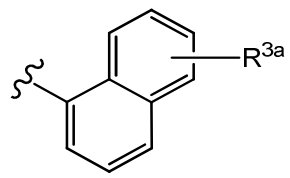




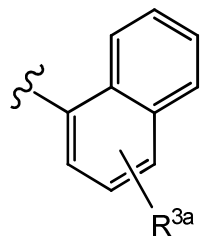
o

.

En algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa

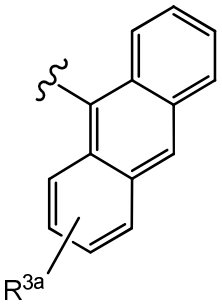


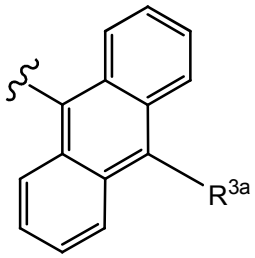
o

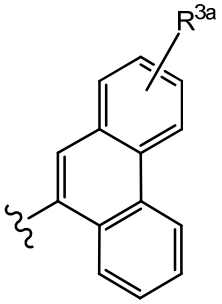


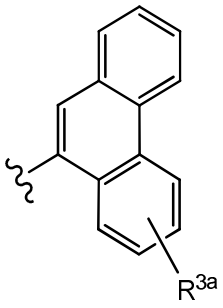
.

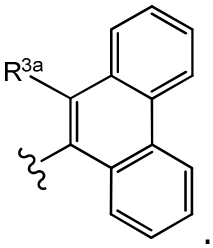
En algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa



, 

, 

, 

o 

.

En algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

En algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

En algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -NH_2.

En algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

En algunas formas de realización, Z está ausente.

En algunas formas de realización, Z representa fluoro.

En algunas formas de realización, Z representa cloro.

En algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

En algunas formas de realización, Z representa 6-F.

En algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

En algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

En algunas formas de realización, R^{1c} representa $-SO_2CH_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

En algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

En algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

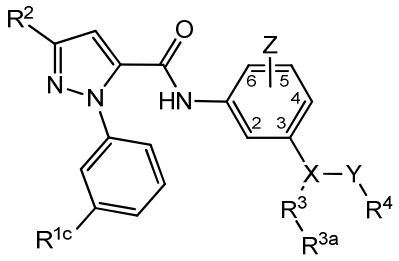
En algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

En algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

En algunas formas de realización, R^2 es ciano.

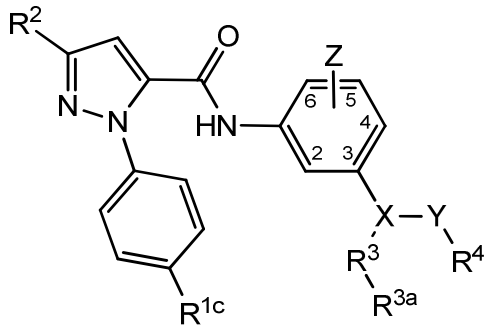
En algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula II:



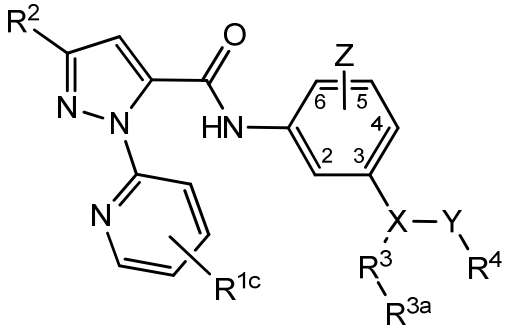
(II).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula IV:



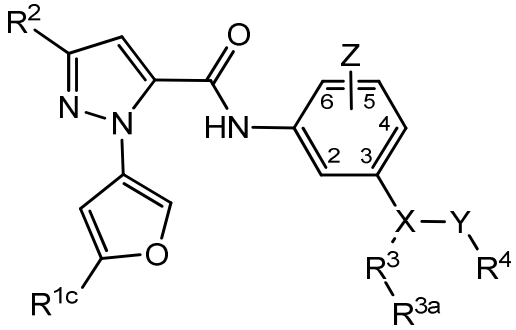
(IV).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula VI:



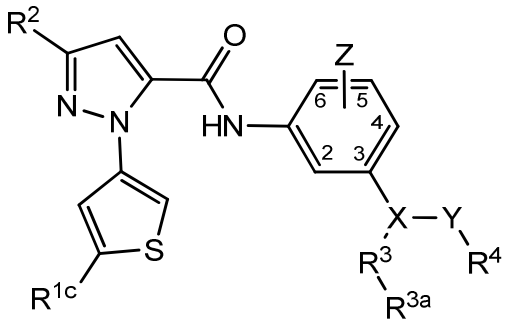
(VI).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula VIII:



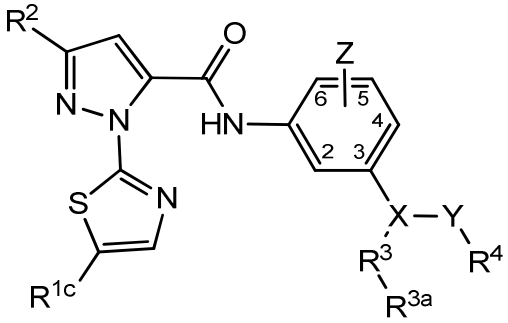
(VIII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula X:



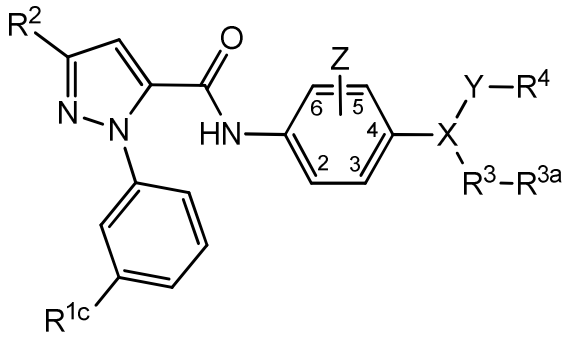
(X).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XII:



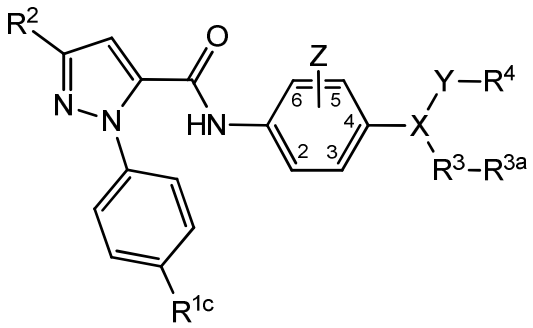
(XII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XIV:



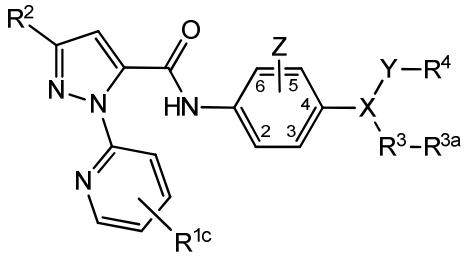
(XIV).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XVI:



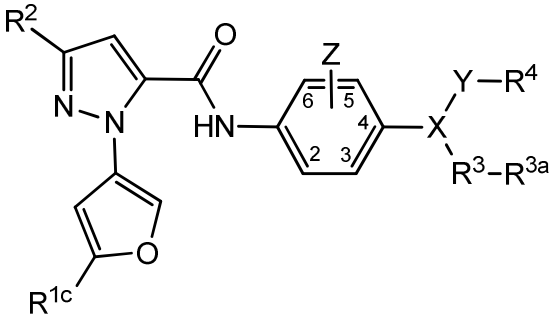
(XVI).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XVIII:



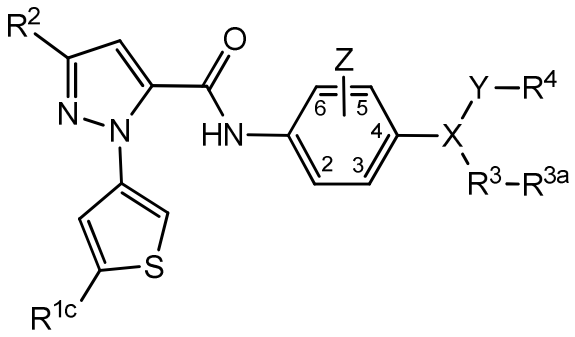
(XVIII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XX:



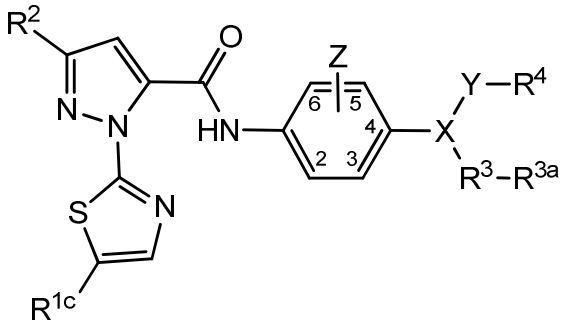
(XX).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXII:



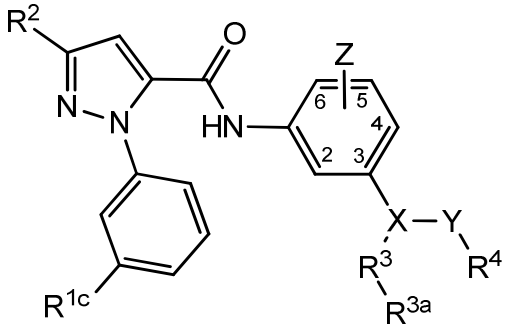
(XXII).

En algunas formas de realización, el compuesto se representa mediante la Fórmula XXIV:



(XXIV).

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula III:



(III)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi,

amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

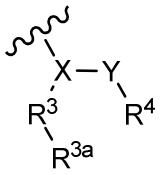
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

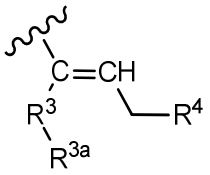
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)alquilo)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo

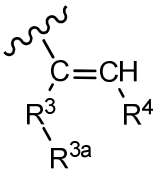
opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



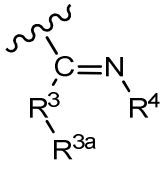
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

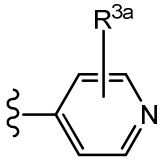
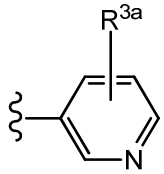
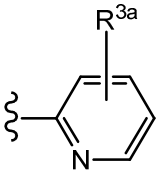
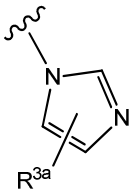
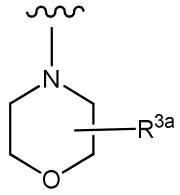
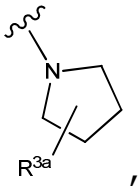
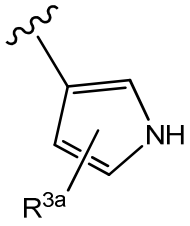
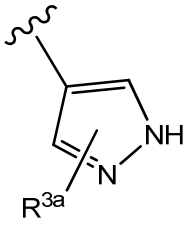
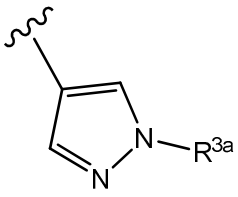
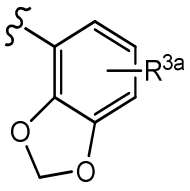
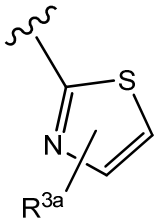
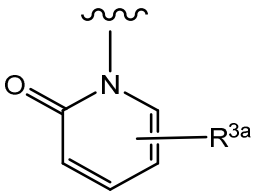
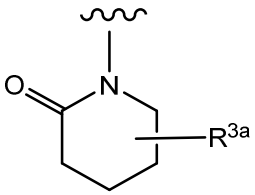
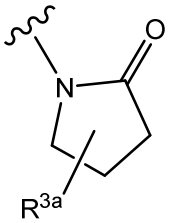
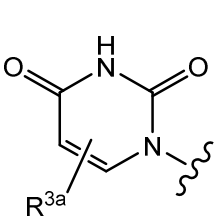
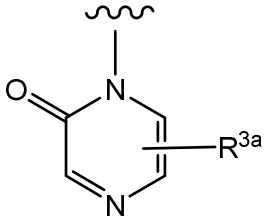
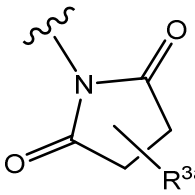
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

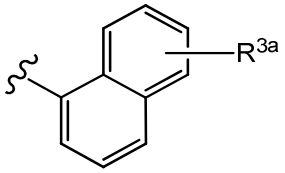
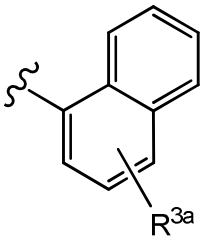
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

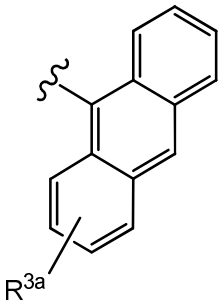
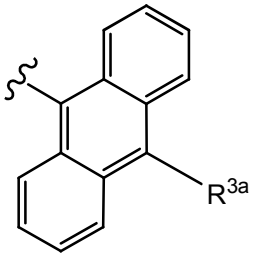
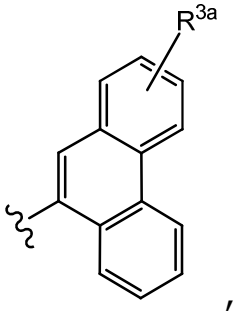
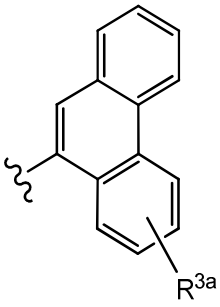
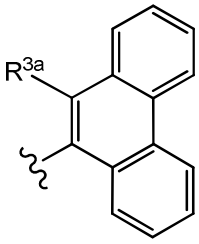
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -

SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

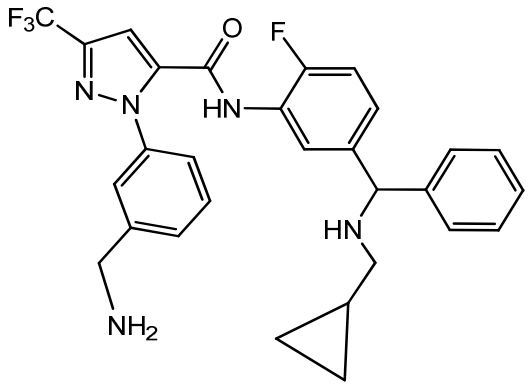
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

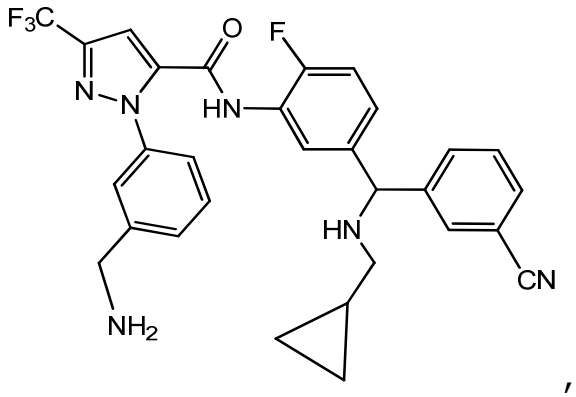
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

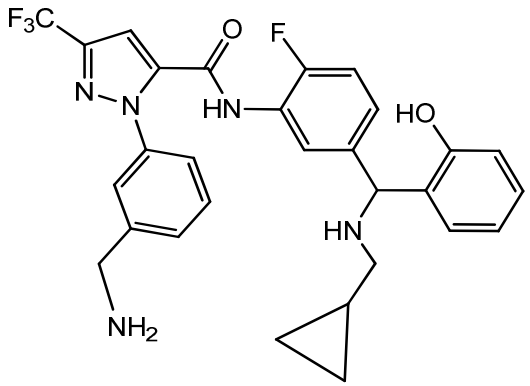
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



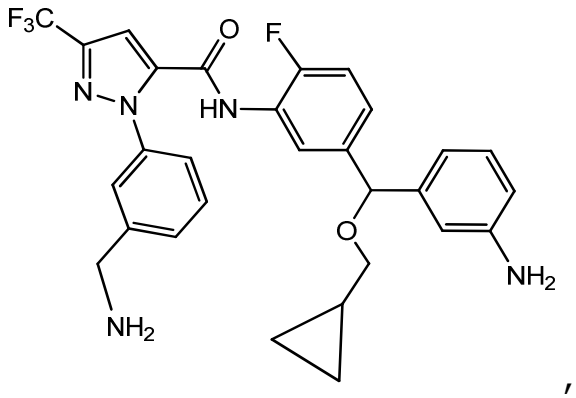
,



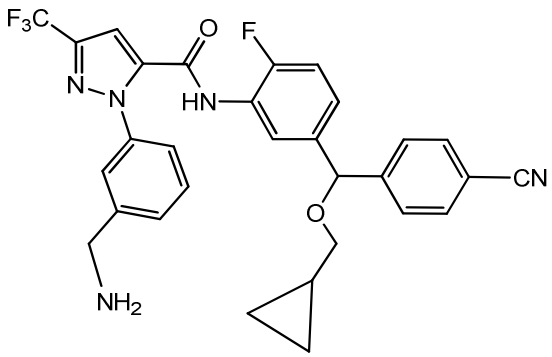
,



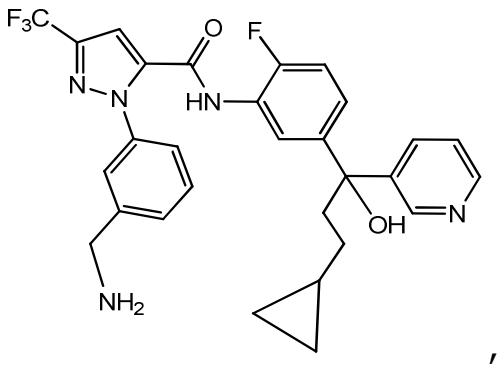
,



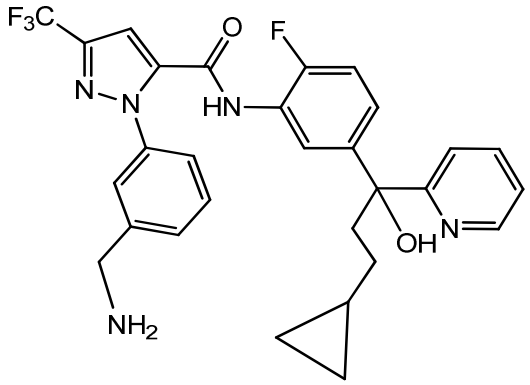
,



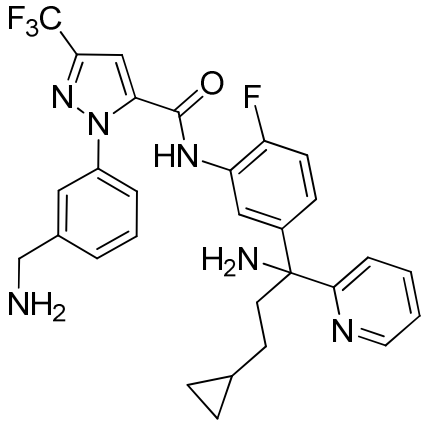
,



,



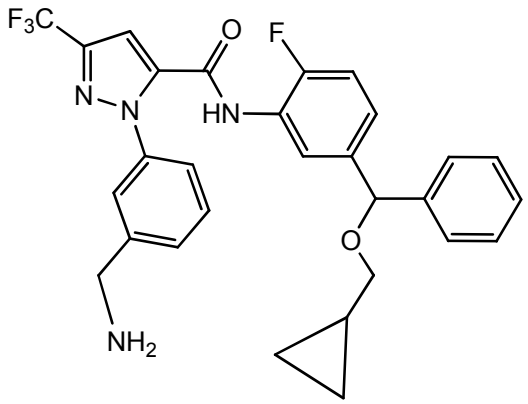
y

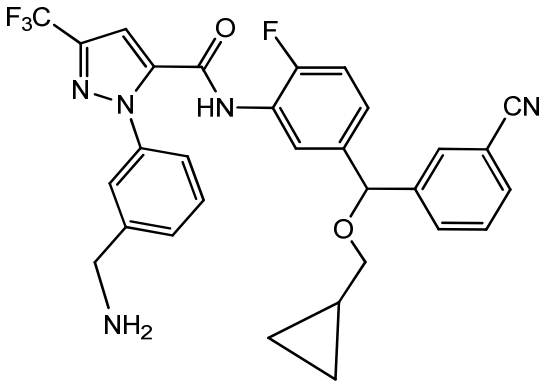


.

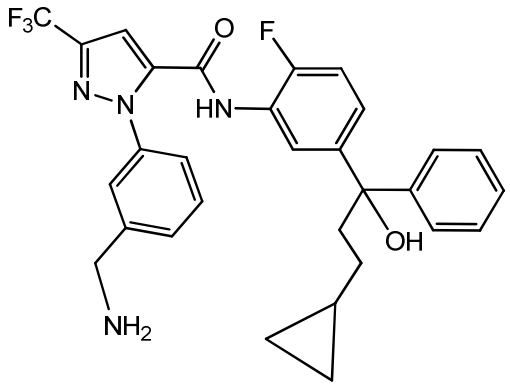
En algunas formas de realización, el compuesto se

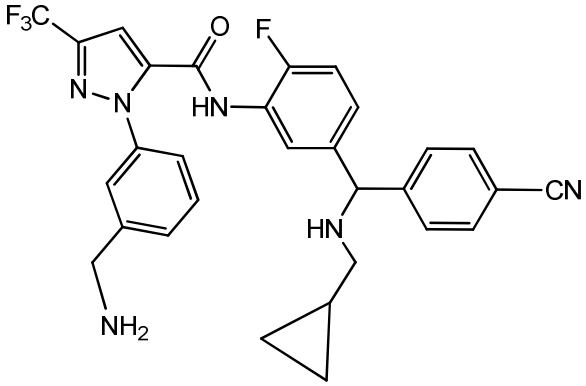
selecciona del grupo que consiste en:



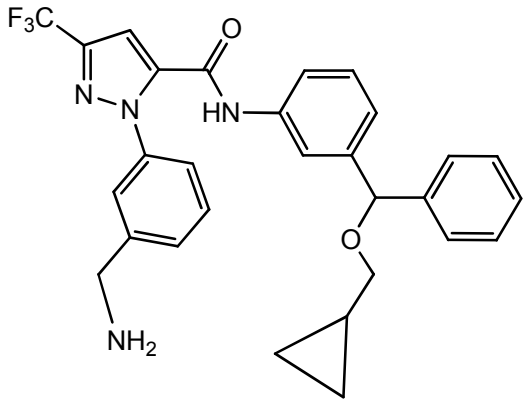
,


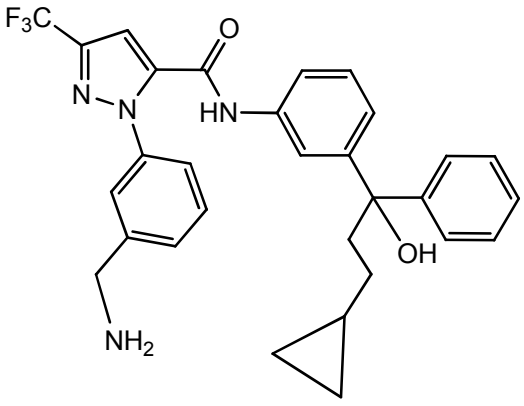
,



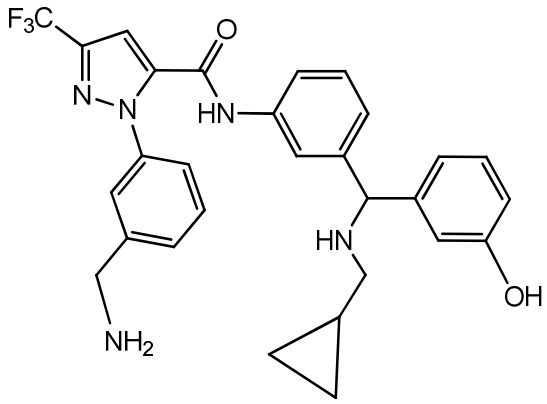
,


,

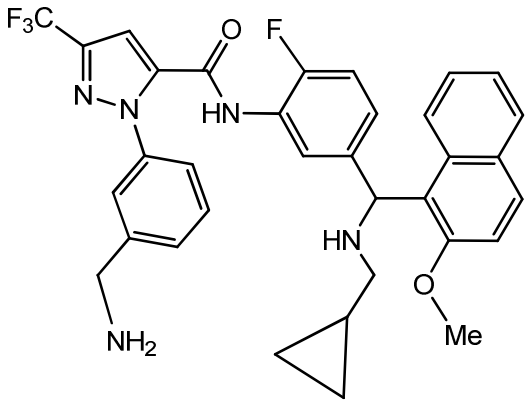


,


,

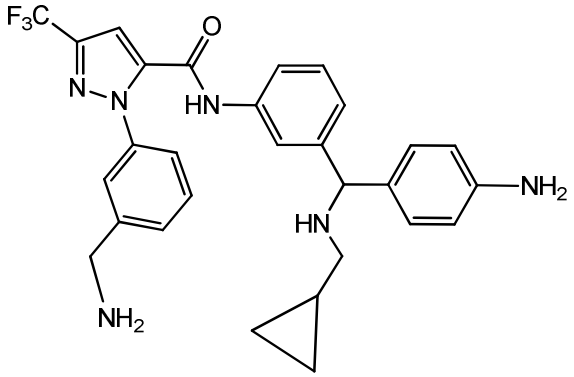


y

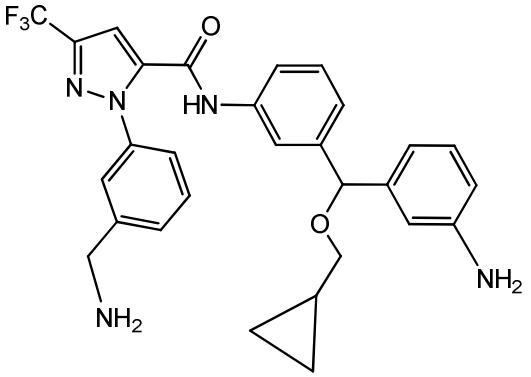


.

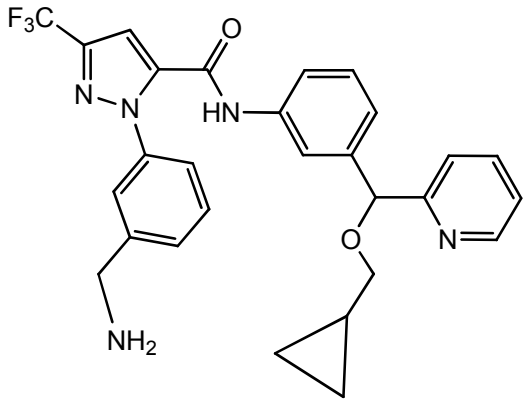
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



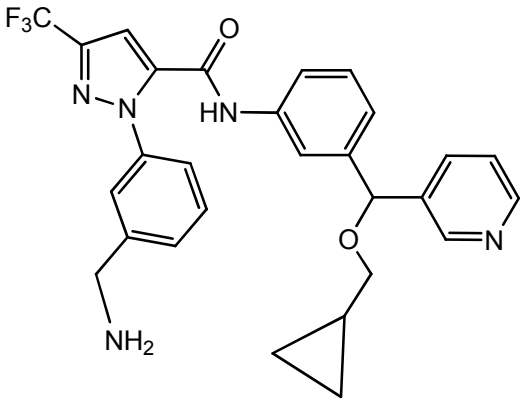
,



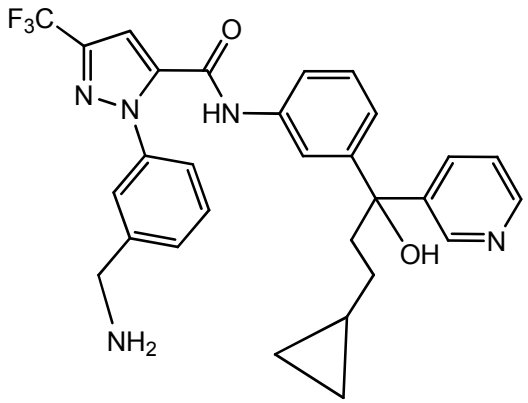
,



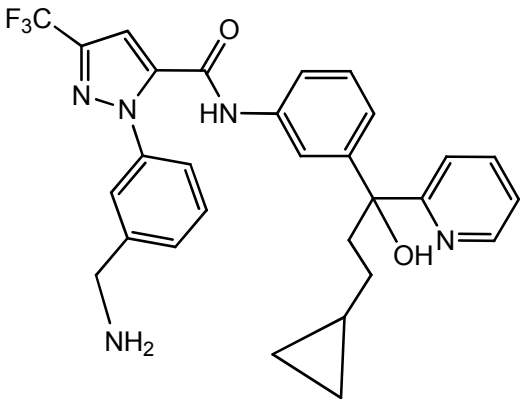
,



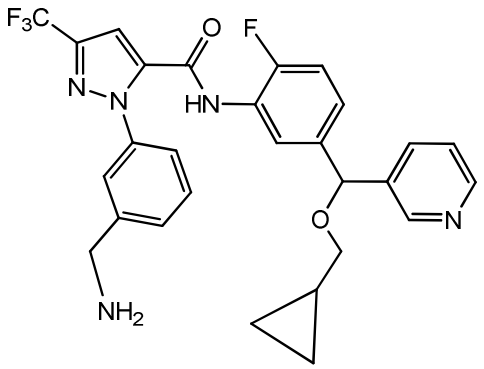
,



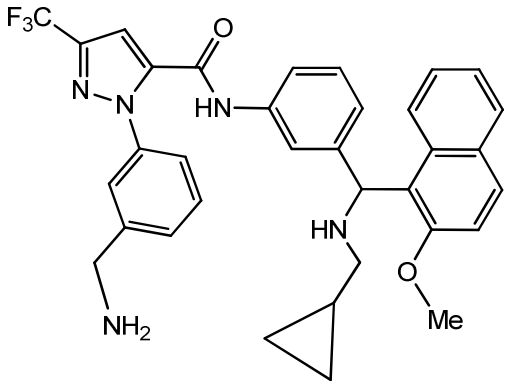
,



,

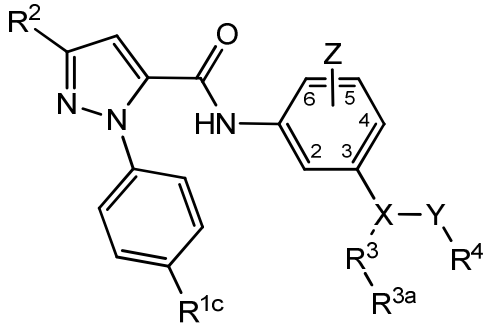


y



.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula V:



(V)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-

C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

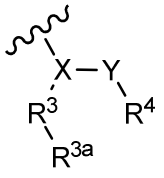
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

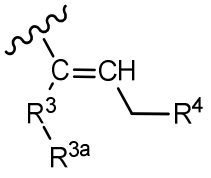
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -$NHC(O)(C_1$-C_6)alquilo, -$SO_2(C_1$-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -$CH_2S(C_1$-C_6)alquilo,

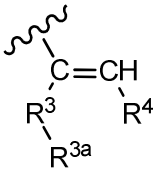
amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



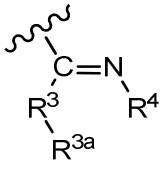
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

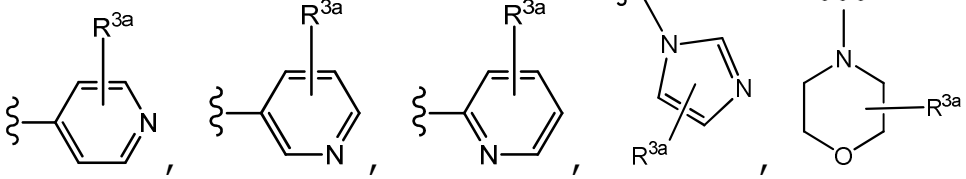
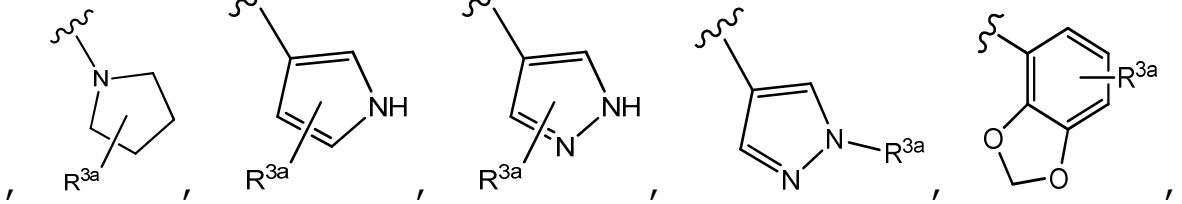
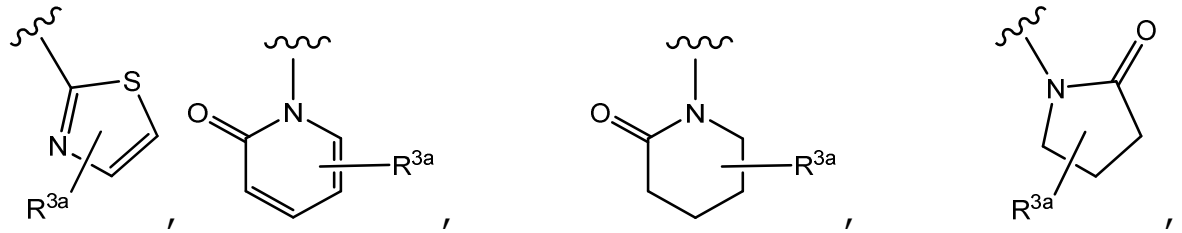
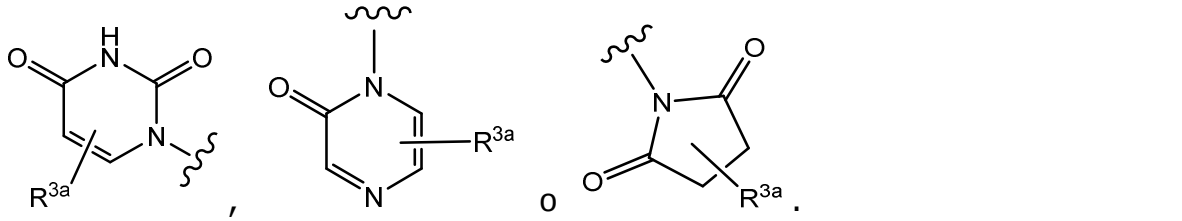
En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

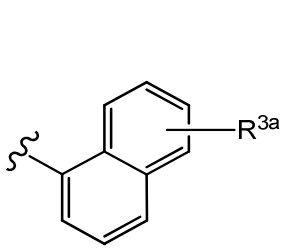
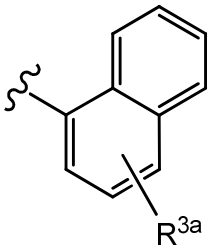
En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-CHNHCH_2-$.

En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-C(OH)CH_2CH_2-$.

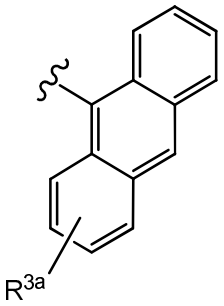
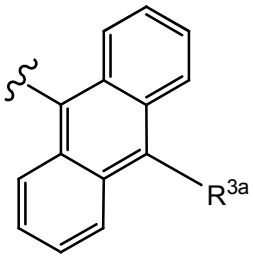
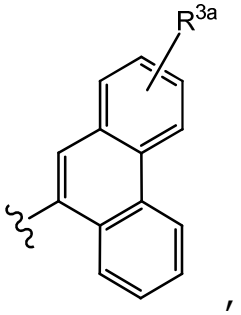
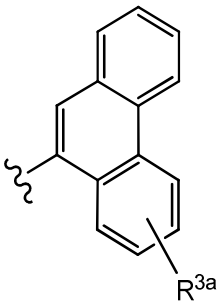
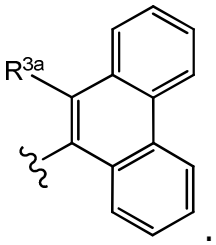
En algunas formas de realización, -X-Y- representa $-CHOCH_2-$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  , , o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$

representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

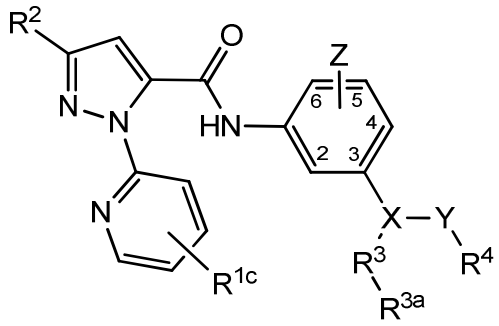
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula VII:



(VII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-

C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

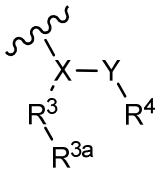
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

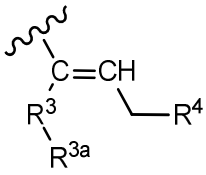
R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

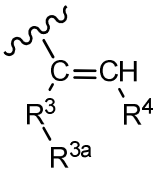
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)alquilo)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -$CH_2S(C_1$-$C_6)$alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



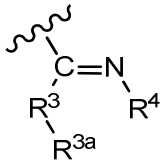
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

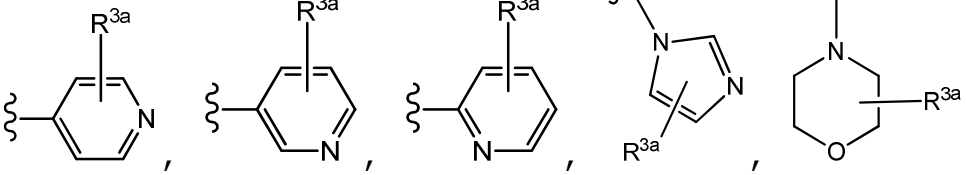
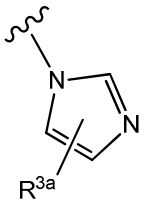
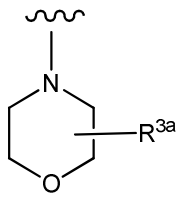
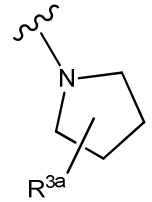
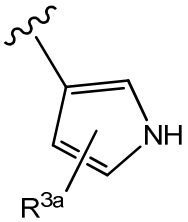
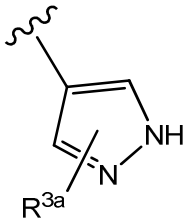
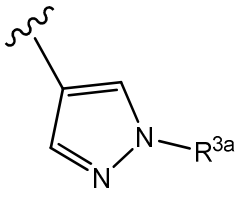
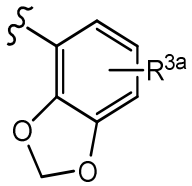
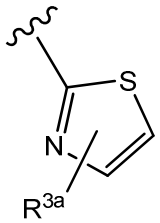
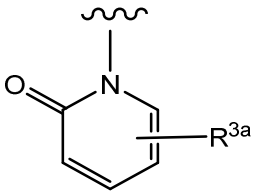
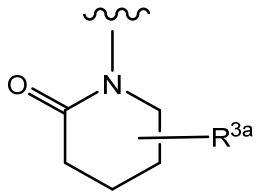
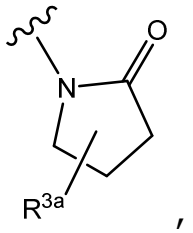
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -

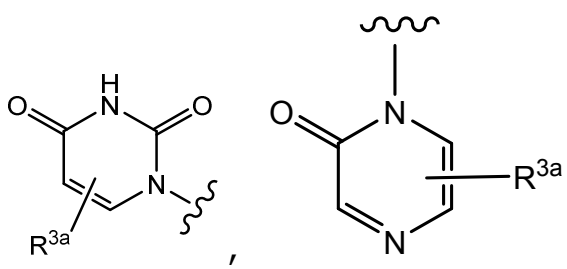
$CHNHCH_2$-.

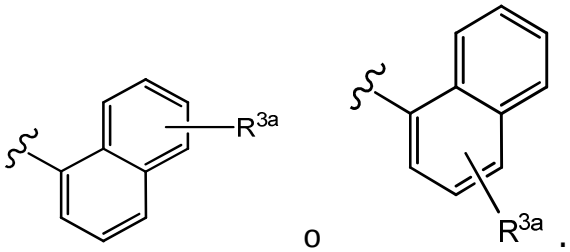
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

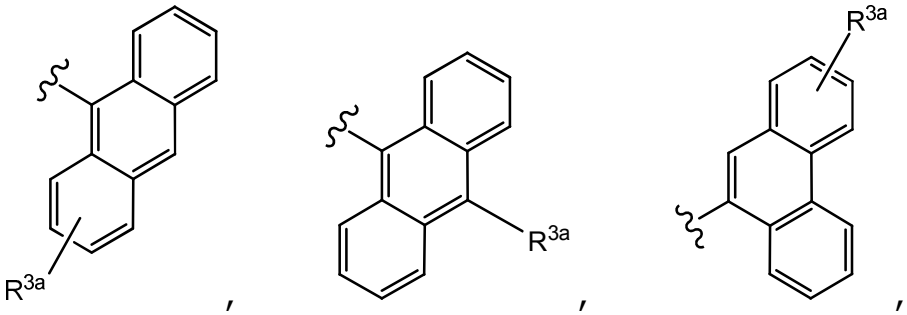
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa 

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa 

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está

ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa $-SO_2CH_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

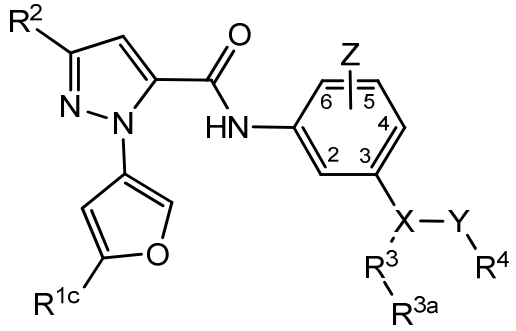
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula IX:



(IX)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces

-Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente

sustituido;

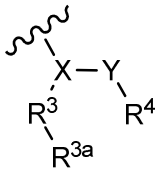
R^2 representa halo, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$fluoroalquilo, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

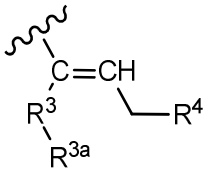
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o,

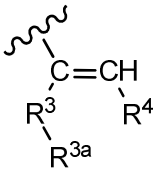
cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



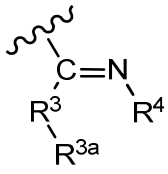
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

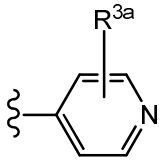
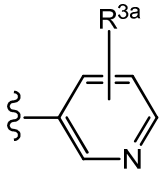
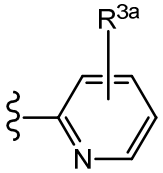
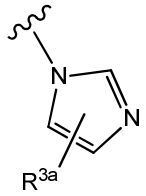
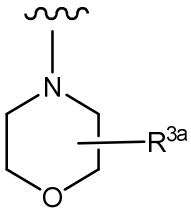
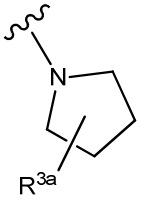
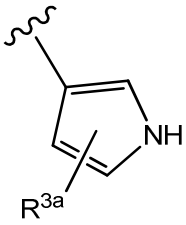
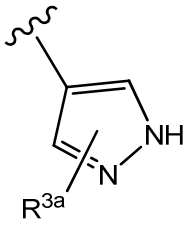
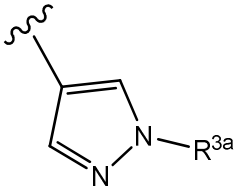
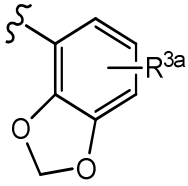
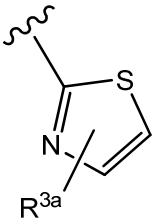
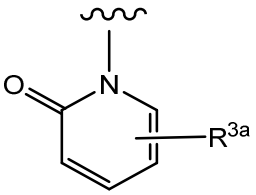
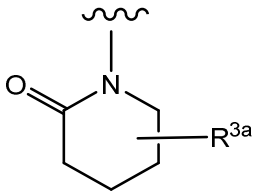
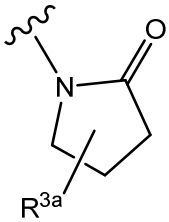
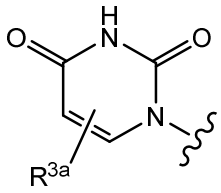
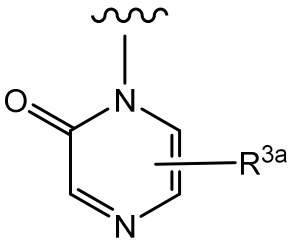
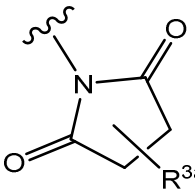
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

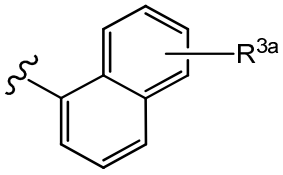
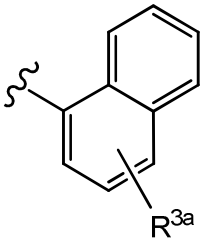
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

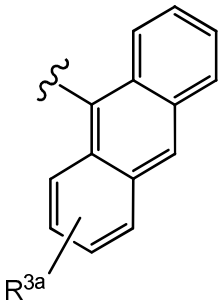
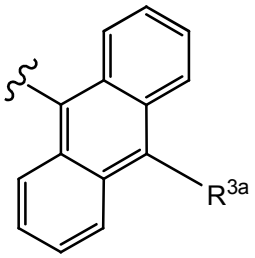
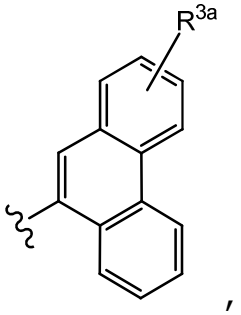
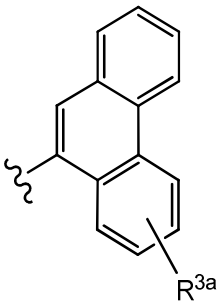
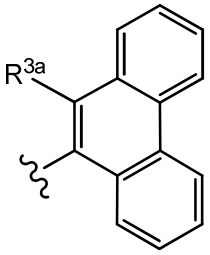
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a}

representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a}

representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

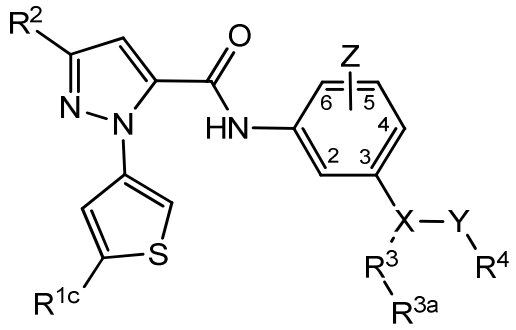
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XI:



(XI)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -

$N((C_1\text{-}C_6)alquil)CH_2\text{-}R^4$, $\text{-}N((CH_2)_2OH)\text{-}R^4$, $\text{-}N[(C_3\text{-}C_8)cicloalquil(C_1\text{-}C_6)alquil]R^4$, -heterociclil-$R^4$, $\text{-}OR^4$, $\text{-}OCH_2\text{-}R^4$, $\text{-}OC(O)\text{-}R^4$, $\text{-}OC(O)NR^aR^b$, $\text{-}SCH_2R^4$ o $\text{-}SR^4$, en donde la porción $(C_1\text{-}C_6)$alquilo de $\text{-}((C_1\text{-}C_6)alquil)\text{-}R^4$ es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}CF_3$, $\text{-}OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}C(O)NH_2$, ciano, $\text{-}NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2NH_2$ o $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, ciano, $\text{-}SO_2CH_3$, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

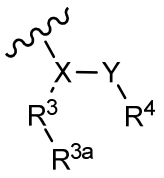
R^2 representa halo, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo, $(C_1\text{-}C_6)$fluoroalquilo, $\text{-}OCH_3$, $\text{-}Si(CH_3)_3$, $\text{-}CONH_2$, $\text{-}C(O)OH$, ciano o fenilo;

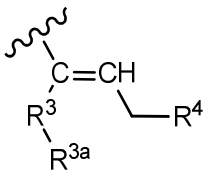
R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

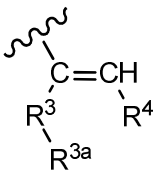
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}CF_3$, $\text{-}OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}C(O)NH_2$, ciano, $\text{-}NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $\text{-}SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo

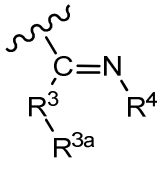
y $-SO_2NH_2$;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



puede representar


,


o


; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

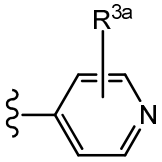
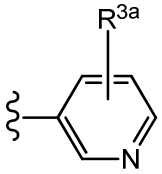
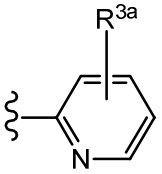
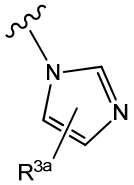
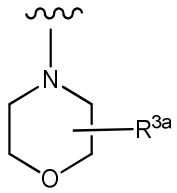
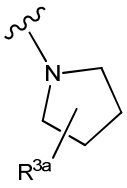
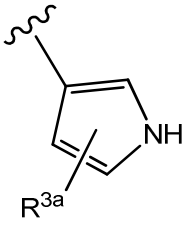
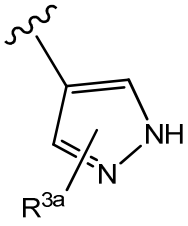
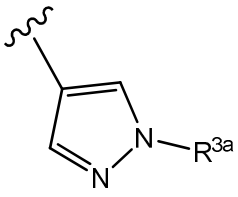
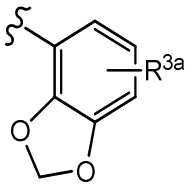
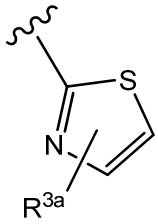
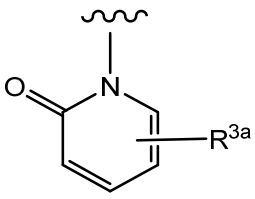
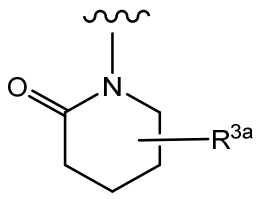
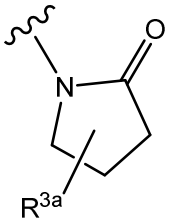
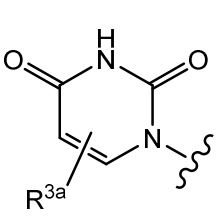
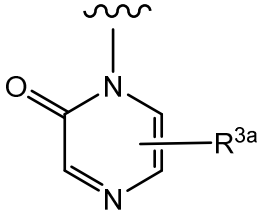
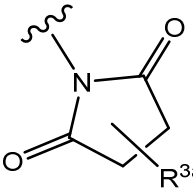
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -

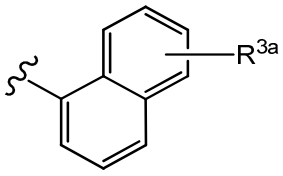
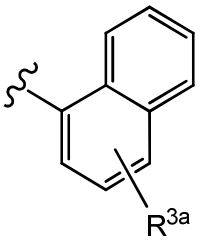
$CHNHCH_2$-.

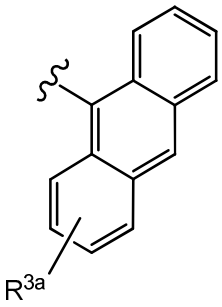
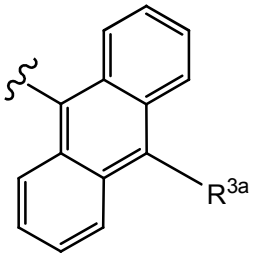
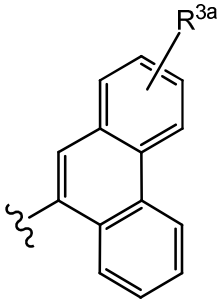
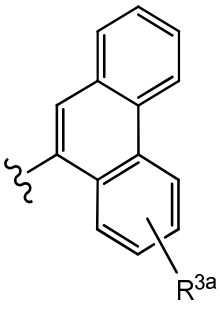
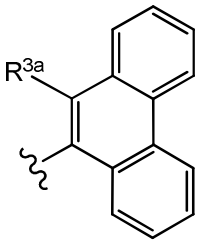
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa

aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa $-SO_2CH_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

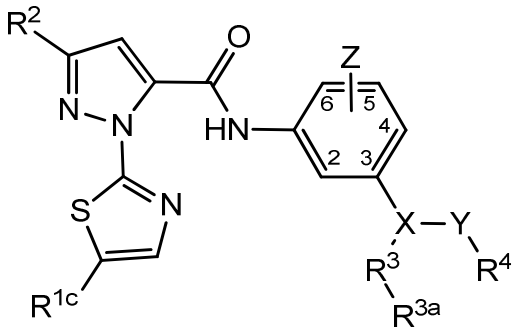
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XIII:



(XIII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

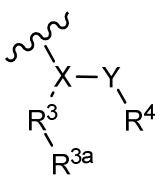
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo,

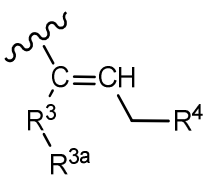
heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

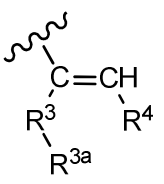
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)\text{alquilo})_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



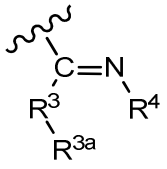
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

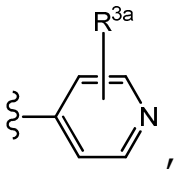
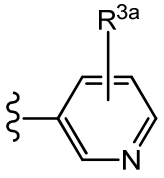
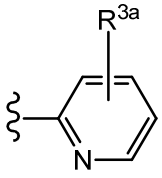
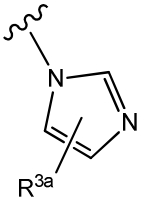
En algunas formas de realización, X representa CH, y Y y R^4 están presentes.

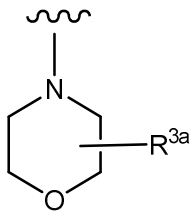
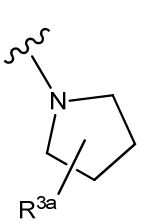
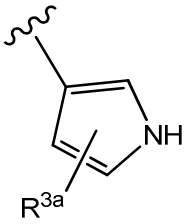
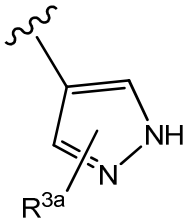
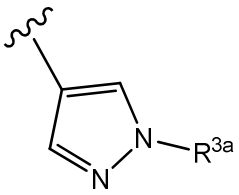
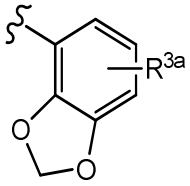
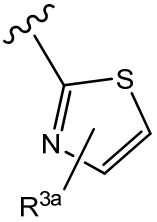
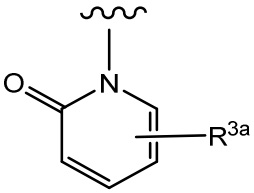
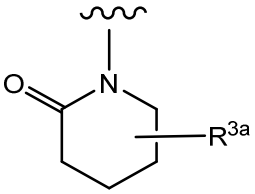
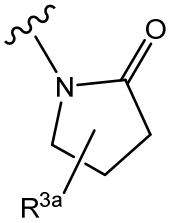
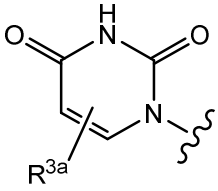
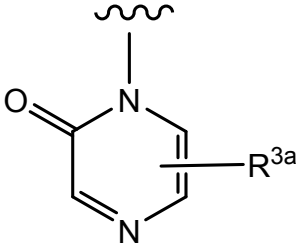
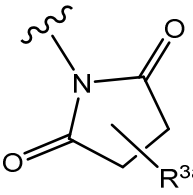
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

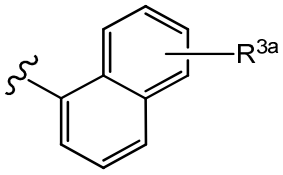
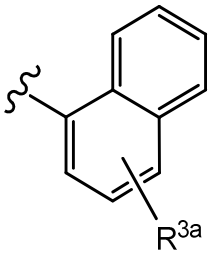
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

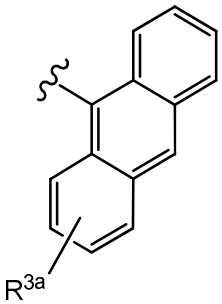
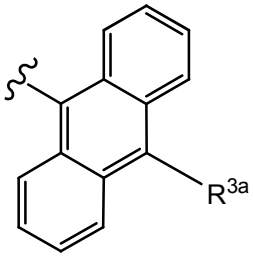
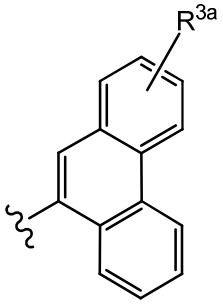
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

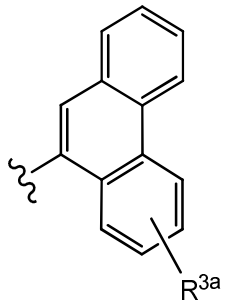
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

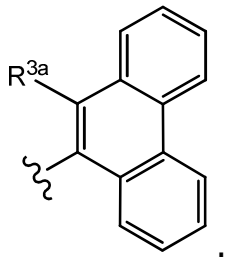
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  ,

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,



o


.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 4-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CH_3 o -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

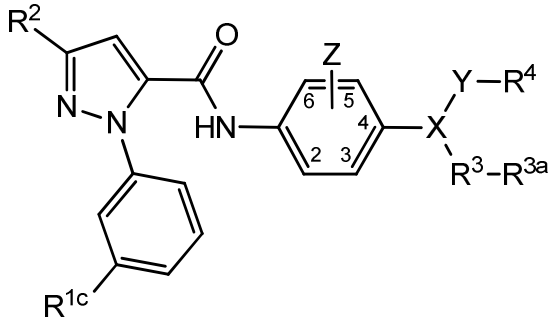
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XV:



(XV)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi,

amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

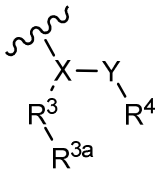
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

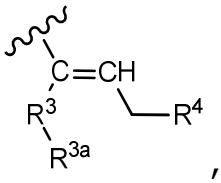
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)alquilo)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo

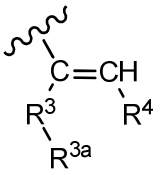
opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



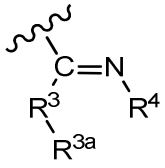
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

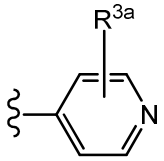
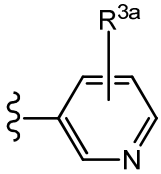
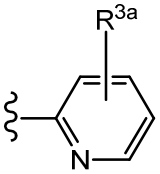
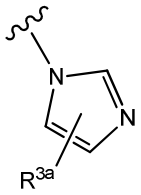
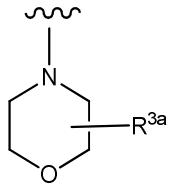
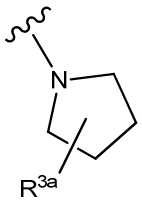
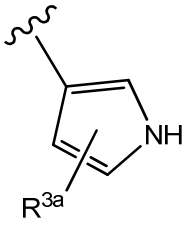
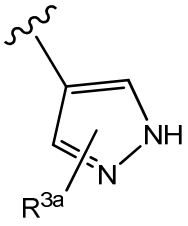
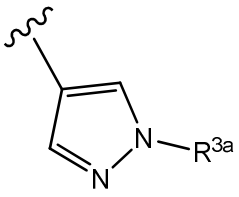
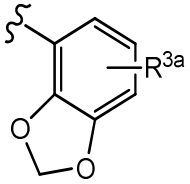
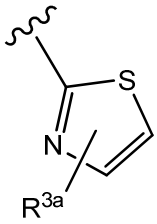
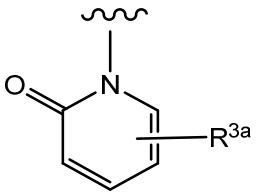
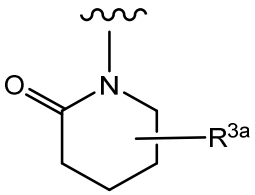
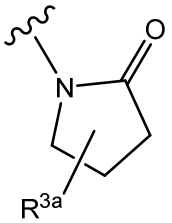
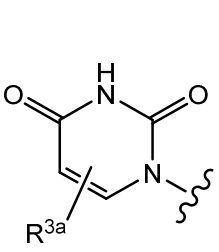
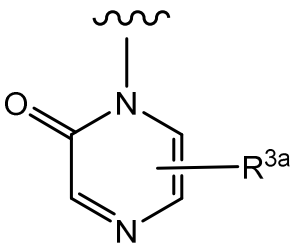
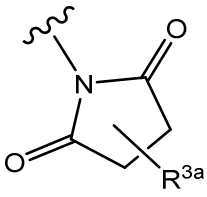
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

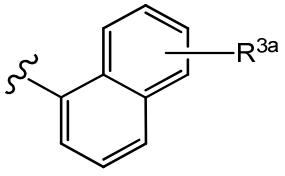
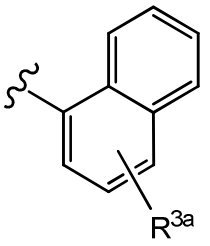
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

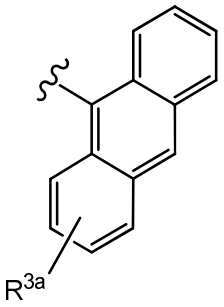
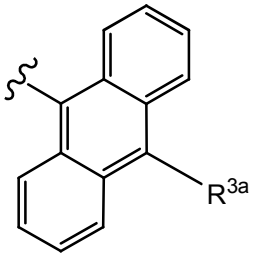
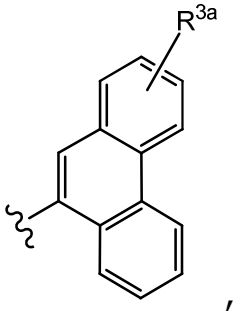
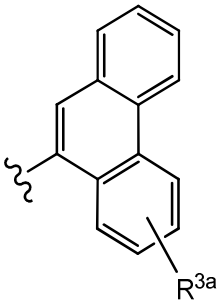
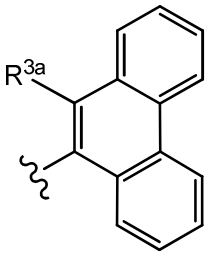
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -

SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

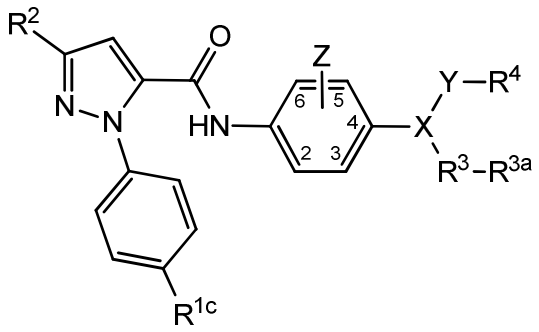
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de

vista farmacéutico, representados por la Fórmula XVII:



(XVII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-

R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

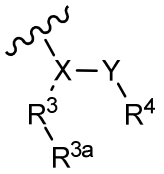
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

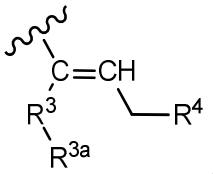
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -

$C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1-C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1-C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

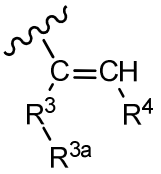
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1-C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



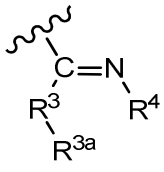
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y

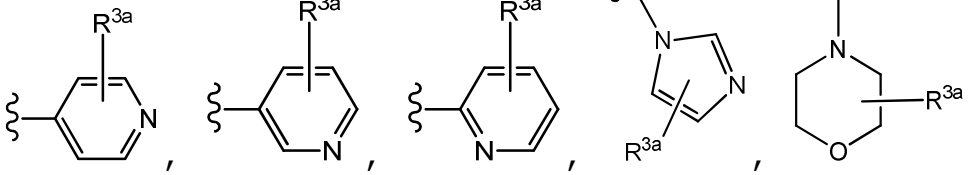
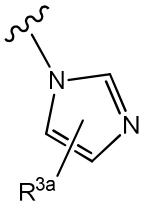
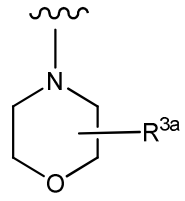
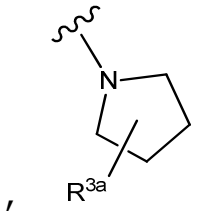
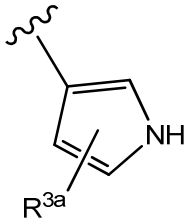
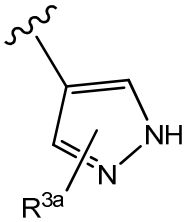
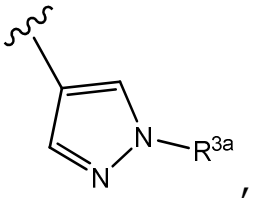
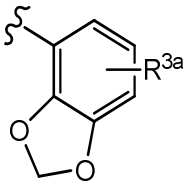
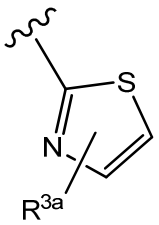
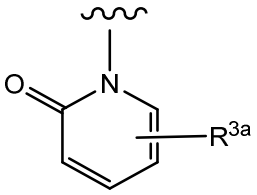
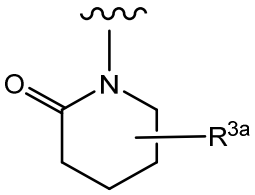
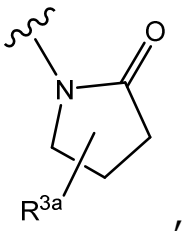
R^4 están presentes.

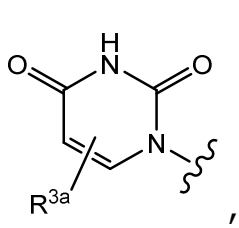
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

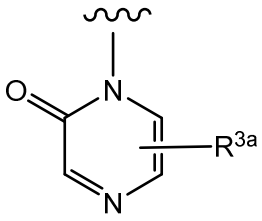
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

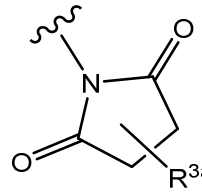
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

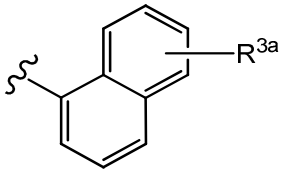
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

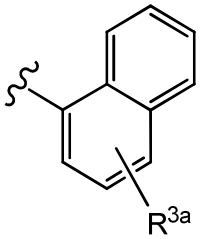


, 

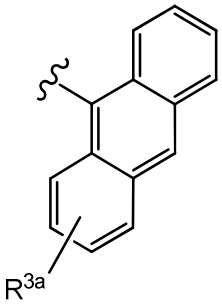
o 

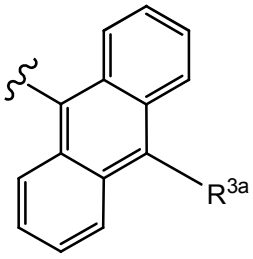
.

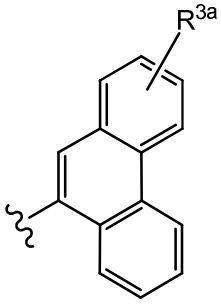
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa 

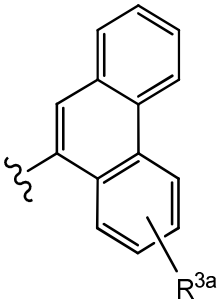
o 

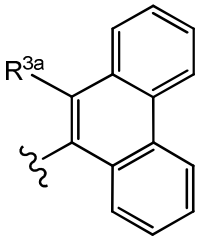
.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa 

, 

, 

, 

o 

.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa $-SO_2CH_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

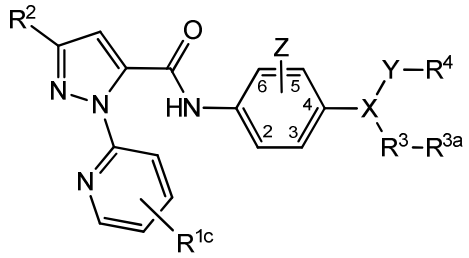
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XIX:



(XIX)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H;

o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -$OC(O)NR^aR^b$, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

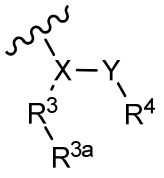
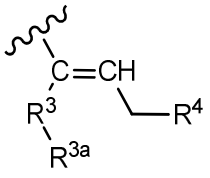
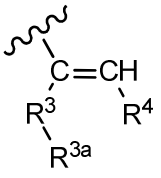
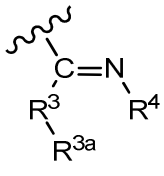
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo,

(C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -$NHC(O)(C_1$-C_6)alquilo, -$SO_2(C_1$-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-C_6)alquilo)$_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -$CH_2S(C_1$-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;

 puede representar  ,  o  ; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

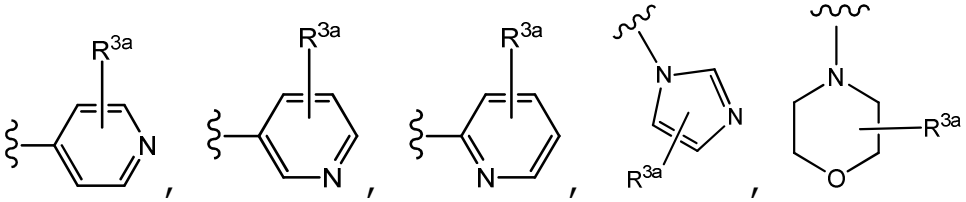
En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

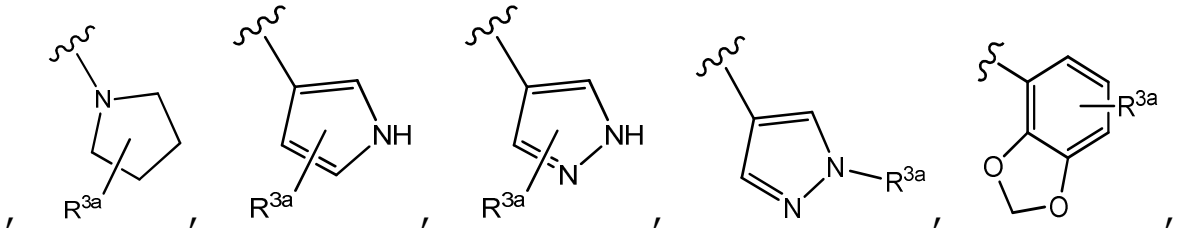
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

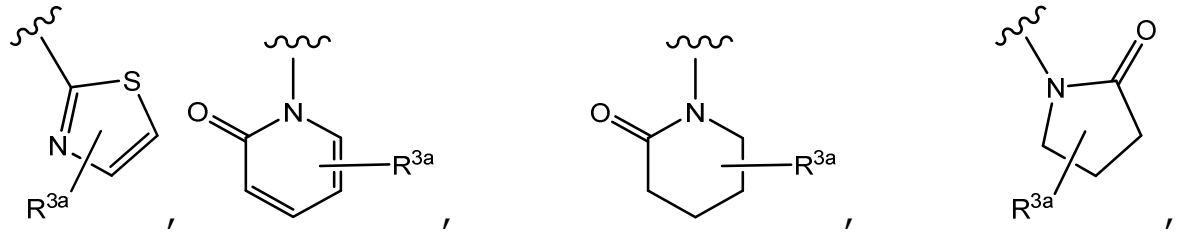
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

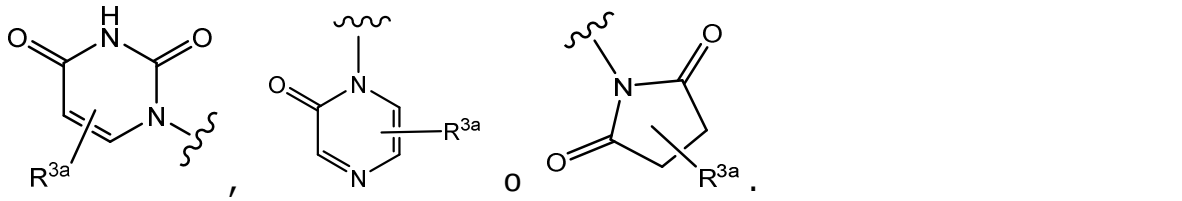
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

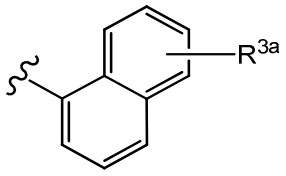
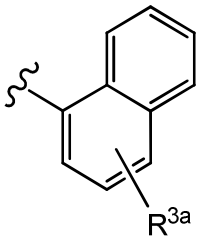
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

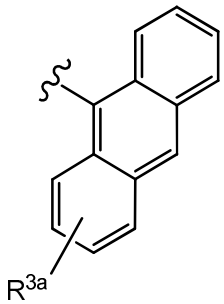
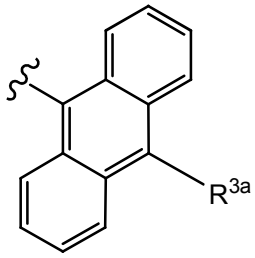
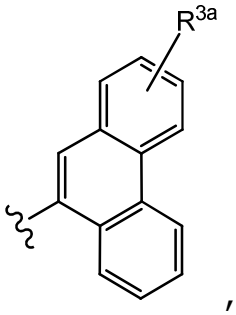
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  .

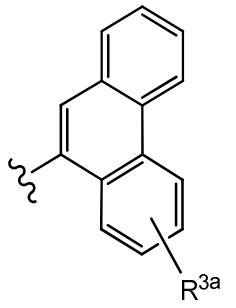


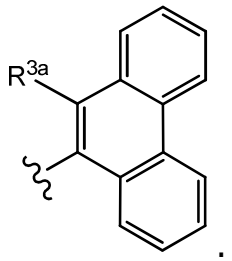




De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,



o


.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CH_3 o -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

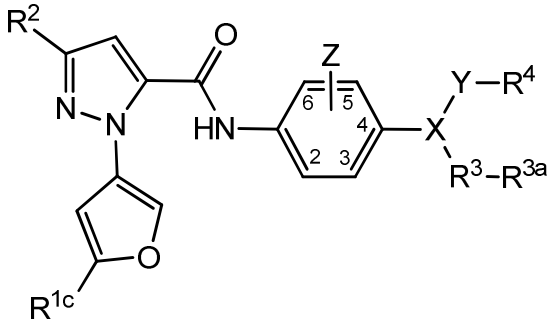
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XXI:



(XXI)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CH_2C(O)-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -NHCH_2-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-

C_6)alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1$-C_6)alquilo, $-SO_2(C_1$-C_6)alquilo, $-SO_2NH_2$ o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, $-SO_2CH_3$, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

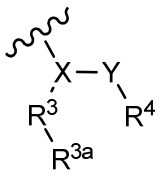
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, ciano o fenilo;

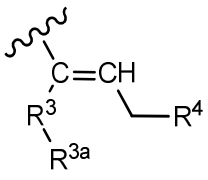
R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

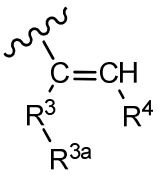
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1$-C_6)alquilo, $-SO_2(C_1$-C_6)alquilo y $-SO_2NH_2$;

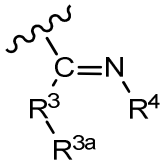
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1$-C_6)alquil)OH, $-CH(NH_2)CH((C_1$-C_6)alquilo$)_2$, arilo

opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -CH_2S(C_1-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



puede representar


,


o


; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

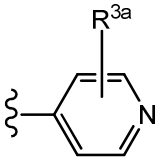
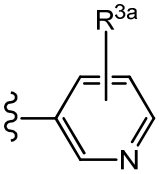
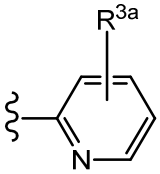
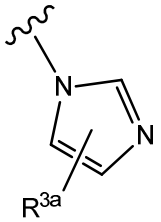
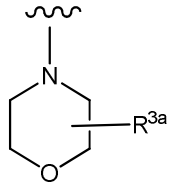
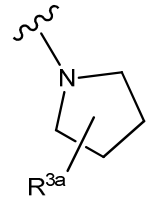
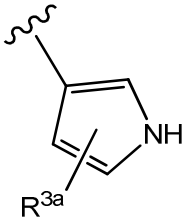
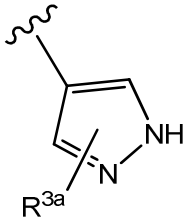
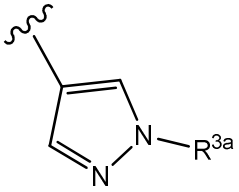
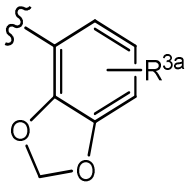
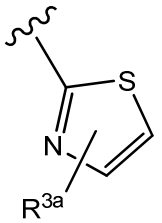
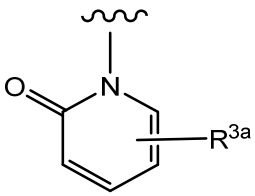
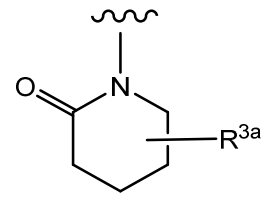
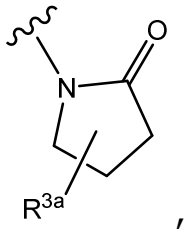
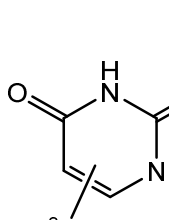
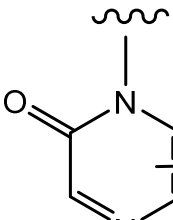
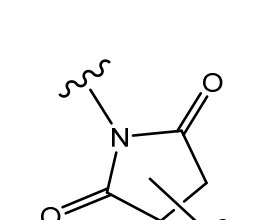
En algunas formas de realización, X representa CH, y Y y R^4 están presentes.

En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

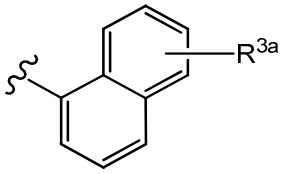
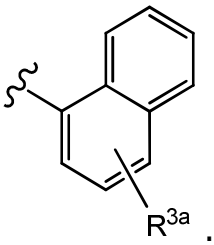
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

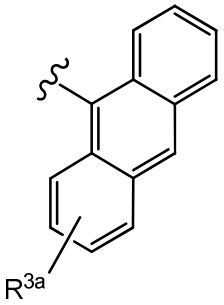
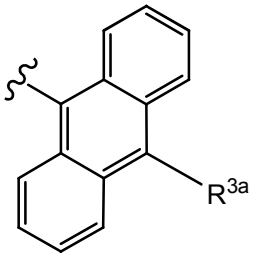
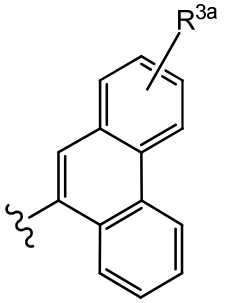
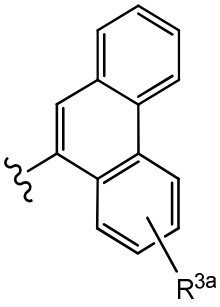
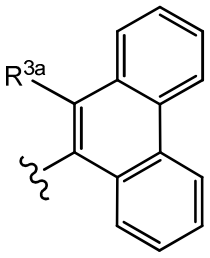
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , o .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a}

representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CH_3 o -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -OCH_3.

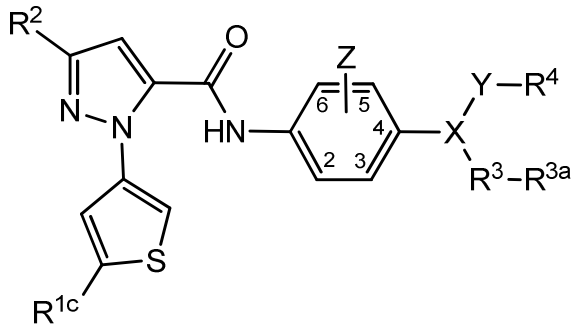
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -$Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -$CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XXIII:



(XXIII)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o -OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -$OC(O)NR^aR^b$, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

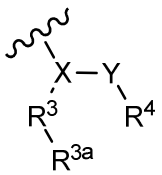
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

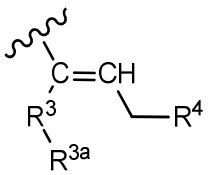
R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1\text{-}C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$;

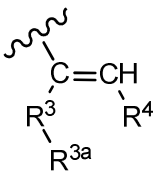
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $(C_3\text{-}C_8)$cicloalquil$(C_1\text{-}C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1\text{-}C_6)$alquil$)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1\text{-}C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1\text{-}C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1\text{-}C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



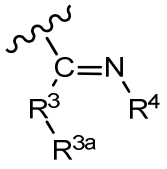
puede representar



,



o



; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

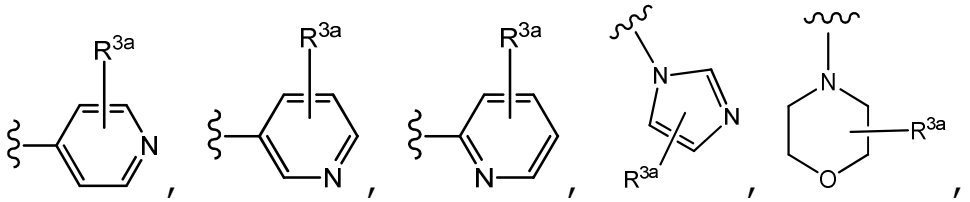
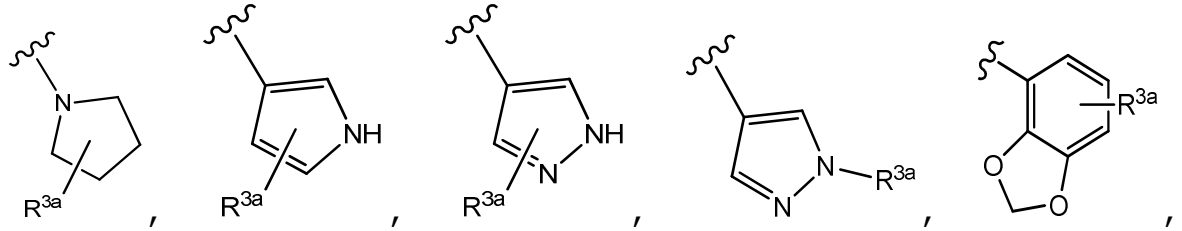
En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

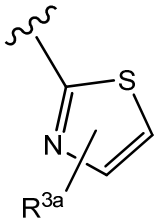
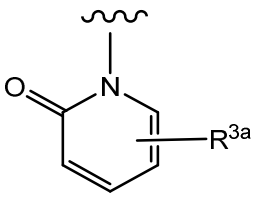
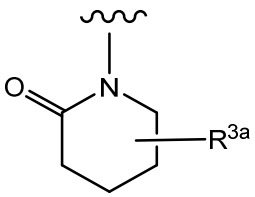
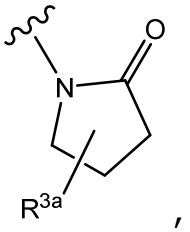
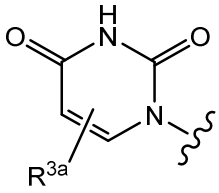
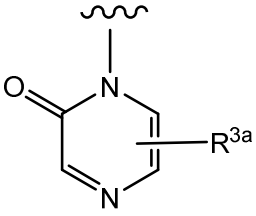
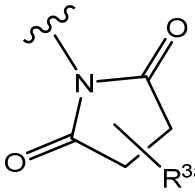
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

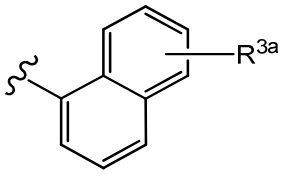
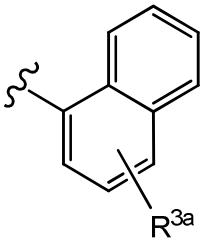
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

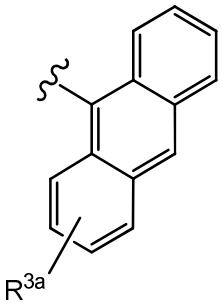
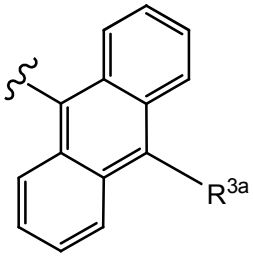
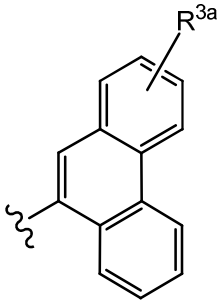
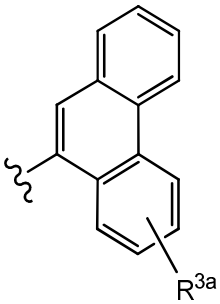
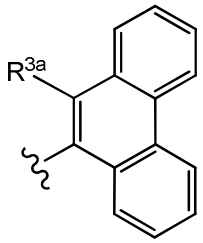
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, -R^3-R^{3a} representa  ,  ,

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CH_3 o -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es -CF_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es

ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

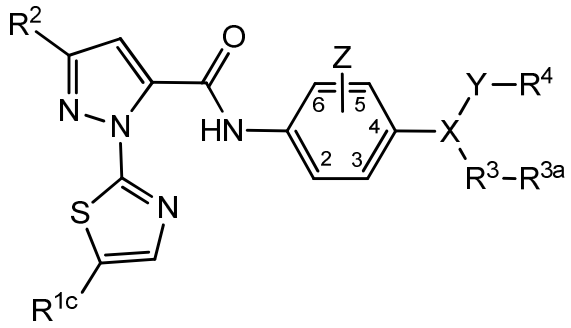
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula XXV:



(XXV)

en donde:

X representa CH, C(OH), C(O(C_1-C_6)alquilo), C(O)N, CH_2N, N, C(O) o -O-; siempre que:

si X representa CH, entonces -Y-R^4 representa -H o

-OH, o Y y R^4 están presentes;

si X representa C(OH) o C(O(C_1-C_6)alquilo), entonces -Y-R^4 está presente;

si X representa C(O)N, entonces -Y-R^4 representa H; o -Y-R^4 representa H, y -R^3-R^{3a} representa H;

si X representa CH_2N, entonces -Y-R^4 representa (C_1-C_6)alquilo;

si X representa N, entonces -Y-R^4 representa H, o Y y R^4 están presentes; y

si X representa C(O) o -O-, entonces -Y-R^4 está ausente;

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -$OC(O)NR^aR^b$, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo o arilo opcionalmente sustituido;

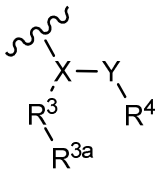
R^2 representa halo, (C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquilo, (C_1-C_6)fluoroalquilo, -OCH_3, -$Si(CH_3)_3$, -$CONH_2$, -C(O)OH, ciano o fenilo;

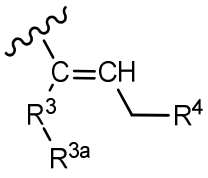
R^3, cuando está presente, representa -NH-, -O-, arilo, heteroarilo, fenilo, carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

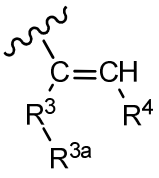
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -$C(O)NH_2$, ciano, -$NHC(O)(C_1$-C_6)alquilo, -$SO_2(C_1$-C_6)alquilo y -SO_2NH_2;

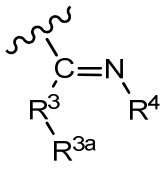
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, (C_3-C_8)cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil(C_1-C_6)alquilo, (C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquilo, -CH_2OH, -CH((C_1-C_6)alquil)OH, -$CH(NH_2)CH((C_1$-C_6)alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril(C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido, -$CH_2S(C_1$-C_6)alquilo, amino o ciano; o -CH_2- fusionado a la posición 4 del

anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo;



puede representar


,


o


; y

la configuración estereoquímica en cualquier centro quiral es *R*, *S* o una mezcla de *R* y *S*.

En algunas formas de realización, X representa CH, e Y y R^4 están presentes.

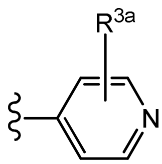
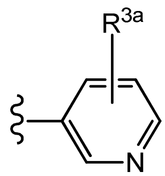
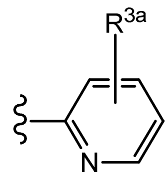
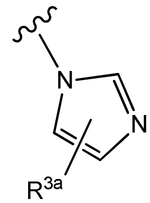
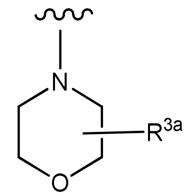
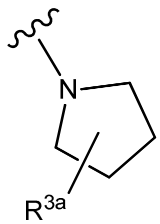
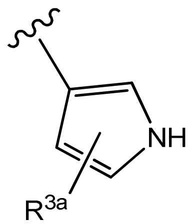
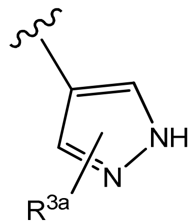
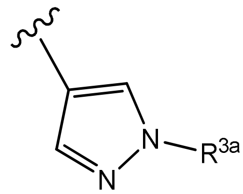
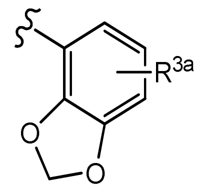
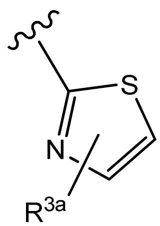
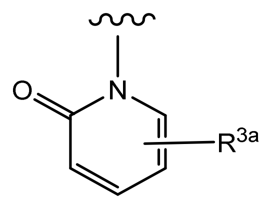
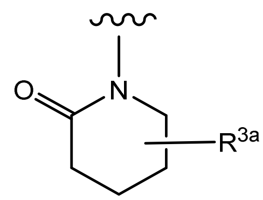
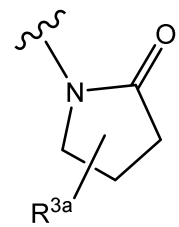
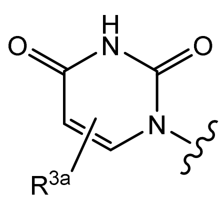
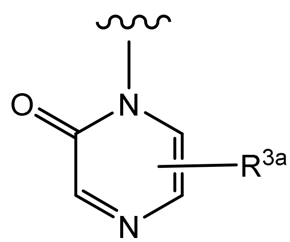
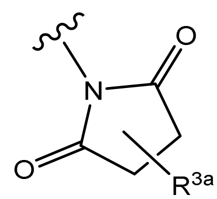
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHNHCH_2$-.

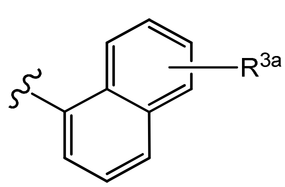
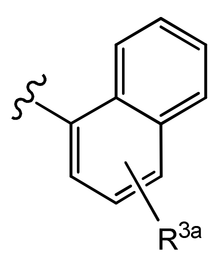
En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$C(OH)CH_2CH_2$-.

En algunas formas de realización, -X-Y- representa -$CHOCH_2$-.

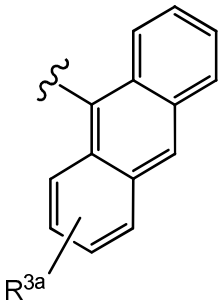
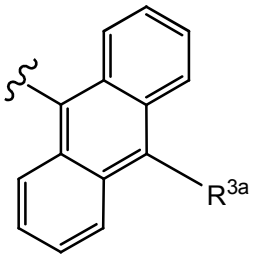
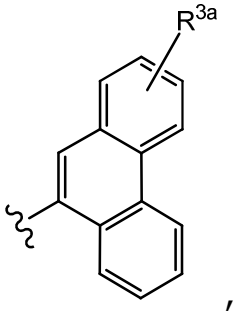
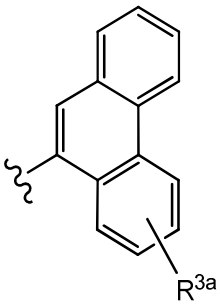
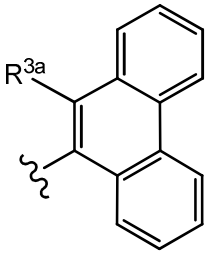
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 representa fenilen-R^{3a}.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$ representa  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, $-R^3-R^{3a}$

representa  ,  ,  ,  o  .

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{3a} está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto*, *meta* o *para* -OH.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* $-NH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^3 es fenilo, y R^{3a} es *orto, meta* o *para* -CN.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z está ausente.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa fluoro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa cloro.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl o 5-(C_3-C_8)cicloalquilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, Z representa 6-F.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa aminometilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^{1c} representa -SO_2CH_3.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización

anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CF_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es *ter*-butilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciclopropilo.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-OCH_3$.

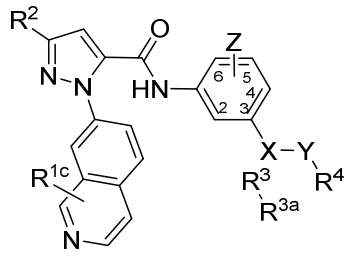
De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-Si(CH_3)_3$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es $-CONH_2$.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es ciano.

De acuerdo con cualquiera de las formas de realización anteriores, en algunas formas de realización, R^2 es fenilo.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, representados por la Fórmula (XXVI):



(XXVI)

en donde:

X representa CH, C(OH), -C(NH_2) o -C(NR^aR^b);

-Y-R^4, cuando está presente, representa -((C_1-C_6)alquil)-R^4, -$CH_2C(O)$-R^4, -CH_2NH-R^4, -CH_2N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -CR^aR^b-R^4, -NH-R^4, -$NHCH_2$-R^4, -NHC(O)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)-R^4, -N((C_1-C_6)alquil)CH_2-R^4, -N((CH_2)$_2$OH)-R^4, -N[(C_3-C_8)cicloalquil(C_1-C_6)alquil]R^4, -heterociclil-R^4, -OR^4, -OCH_2-R^4, -OC(O)-R^4, -OC(O)NR^aR^b, -SCH_2R^4 o -SR^4, en donde la porción (C_1-C_6)alquilo de -((C_1-C_6)alquil)-R^4 es opcionalmente sustituida;

Z está ausente o representa halo, hidroxi, (C_1-C_6)alquilo, -CF_3, -OCF_3, (C_1-C_6)alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino(C_1-C_6)alquilo, -C(O)NH_2, ciano, -NHC(O)(C_1-C_6)alquilo, -SO_2(C_1-C_6)alquilo, -SO_2NH_2 o (C_3-C_8)cicloalquilo;

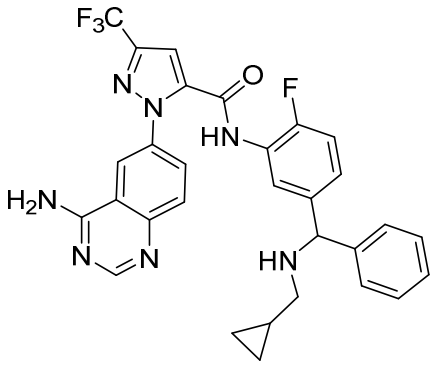
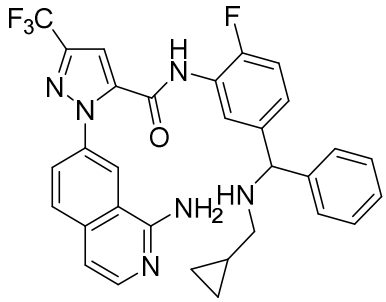
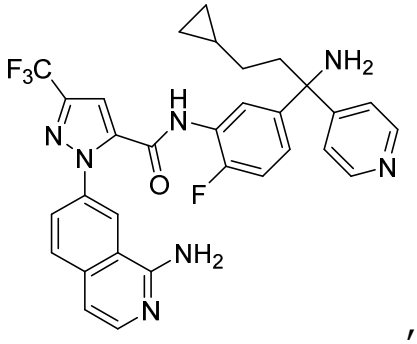
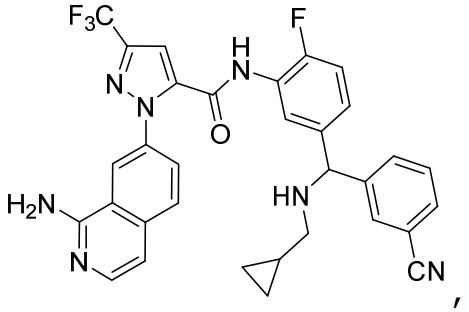
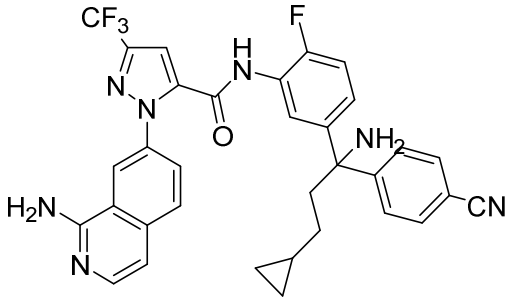
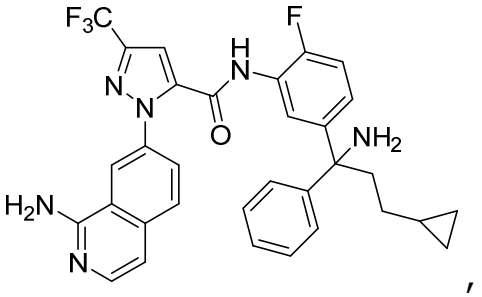
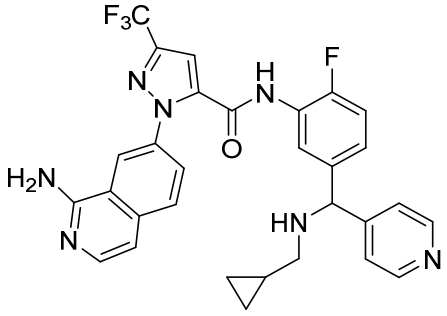
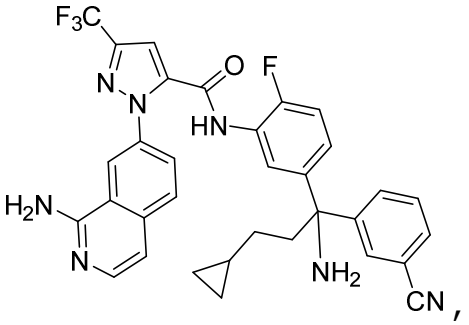
R^{1c} representa halo, amino(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_6)alcoxi, ciano, -SO_2CH_3, formilo, acilo, -NH_2 o arilo opcionalmente sustituido;

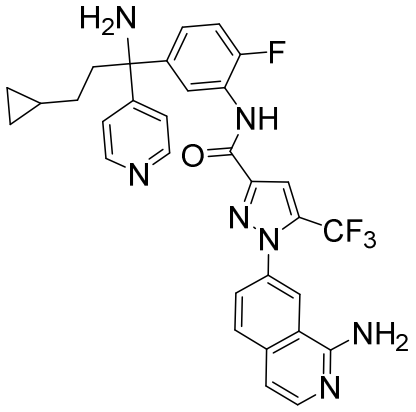
R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxi, $(C_1$-$C_6)$alquilo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $(C_1$-$C_6)$alcoxi, arilo, ariloxi, amino, amino$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-C(O)NH_2$, ciano, $-NHC(O)(C_1$-$C_6)$alquilo, $-SO_2(C_1$-$C_6)$alquilo y $-SO_2NH_2$; y

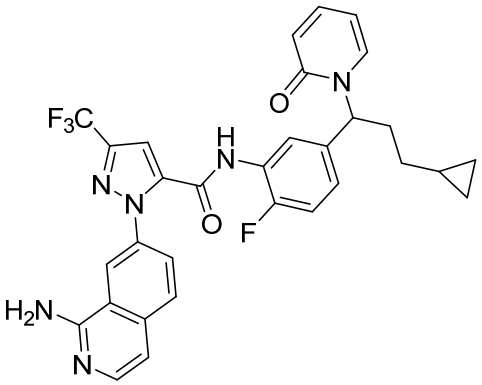
R^4 representa hidrógeno, hidroxi, $(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $(C_3$-$C_8)$cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $(C_3$-$C_8)$cicloalquil$(C_1$-$C_6)$alquilo, $-CH_2OH$, $-CH((C_1$-$C_6)$alquil)OH, $-CH(NH_2)CH((C_1$-$C_6)$alquilo$)_2$, arilo opcionalmente sustituido, aril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heteroaril$(C_1$-$C_6)$alquilo opcionalmente sustituido, $-CH_2S(C_1$-$C_6)$alquilo, amino o ciano; o $-CH_2-$ fusionado a la posición 4 del anillo que tiene Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o, cuando R^3 es fenilo, puede representar -NH- fusionado a la posición *orto* con respecto a X en dicho fenilo.

En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

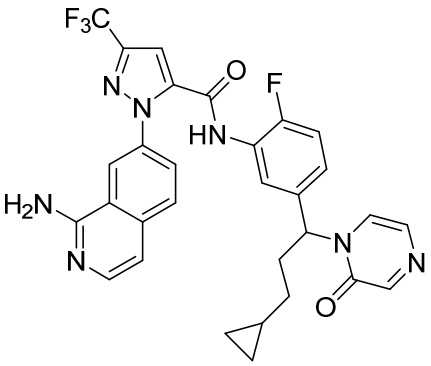

,

,

,

,

,

,

,

,



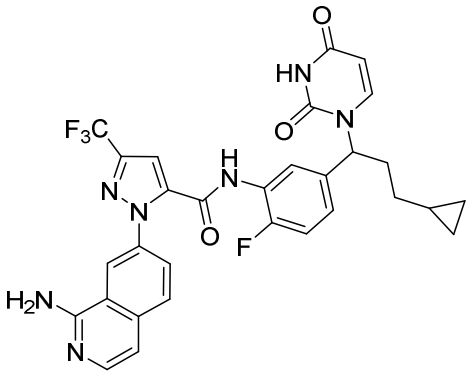
,



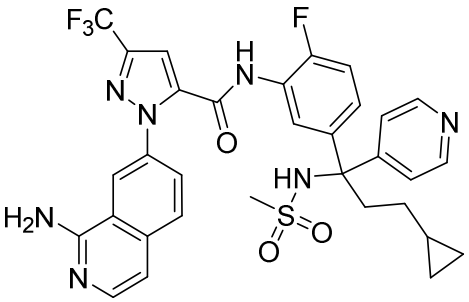
,



,

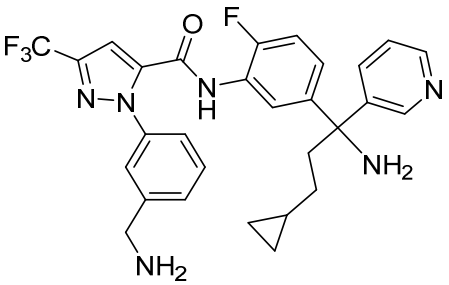


y

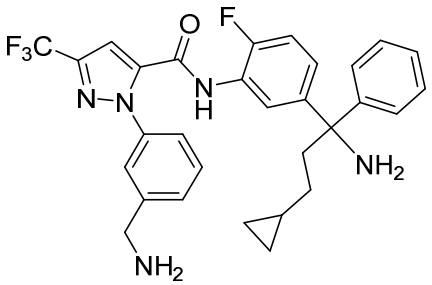


.

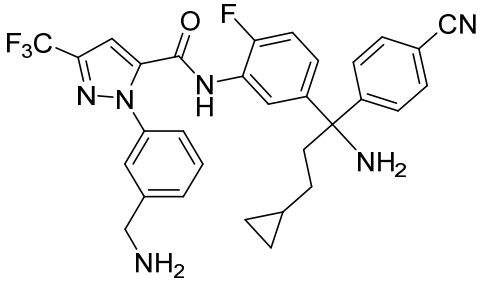
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



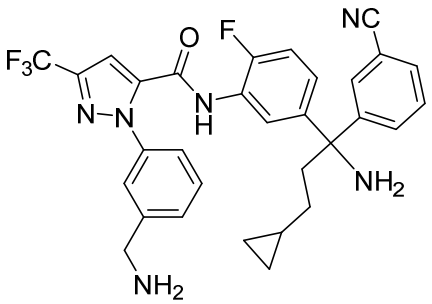
,



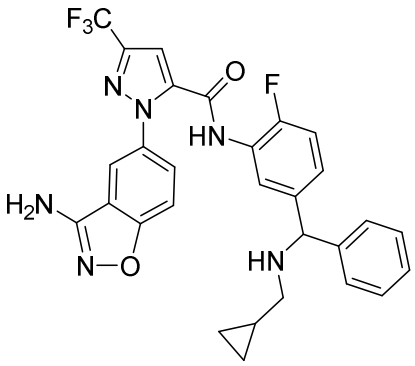
,


F3C
O
F
CN
N
N
H
NH2
NH2

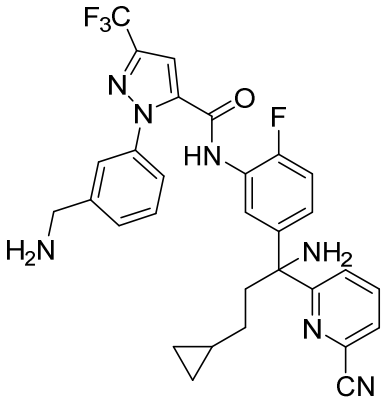
,


F3C
O
F
NC
N
N
H
NH2
NH2

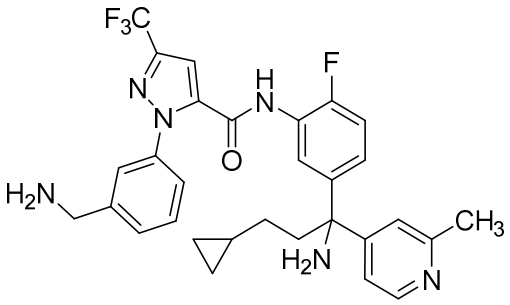
,


F3C
N
N
O
F
HN
H2N
N
O
HN

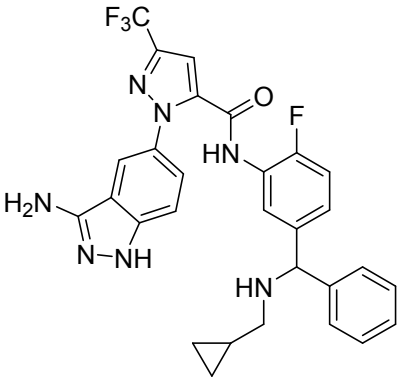
,


F3C
N
N
O
F
HN
H2N
NH2
N
CN

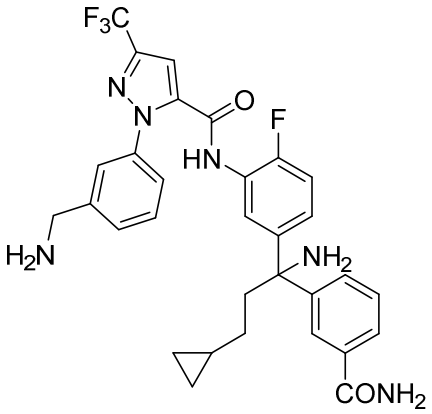
,


F3C
N
N
H
N
F
O
H2N
CH3
H2N
N

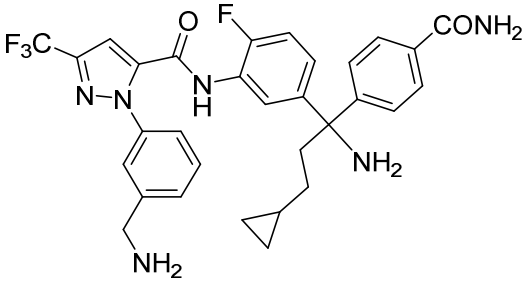
,


F3C
N
N
O
F
HN
H2N
N
NH
HN

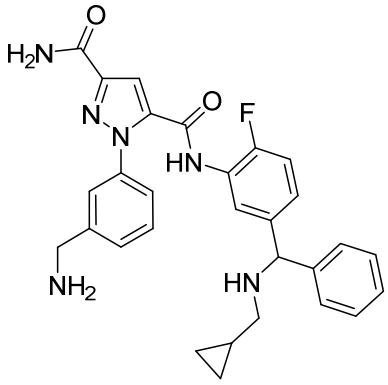
,


F3C
N
N
O
F
HN
H2N
NH2
CONH2

,

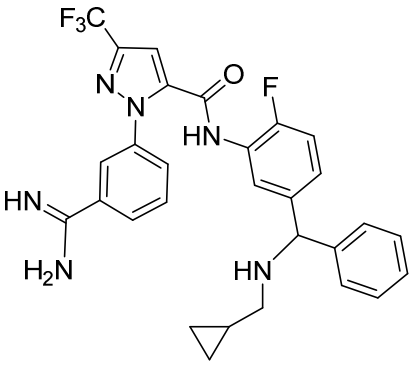

F3C
O
F
CONH2
N
N
H
NH2
NH2

y

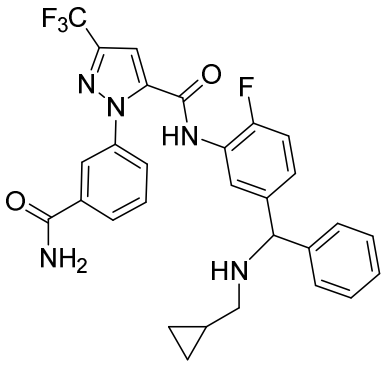


.

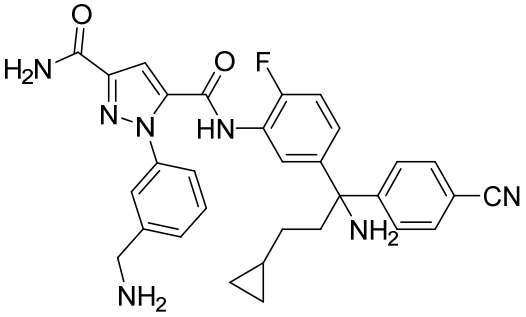
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



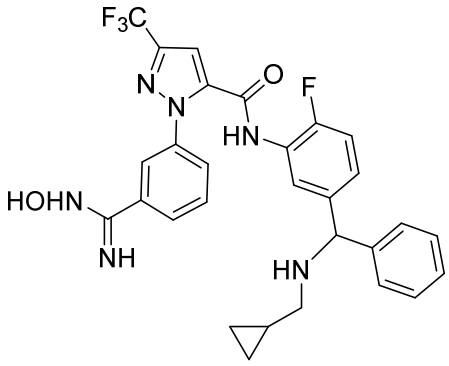
,



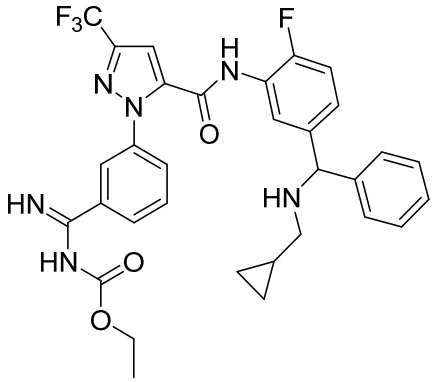
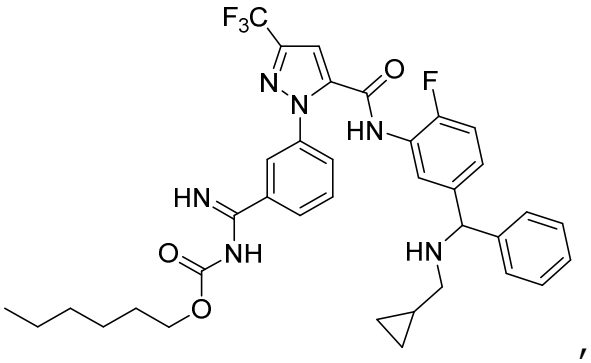
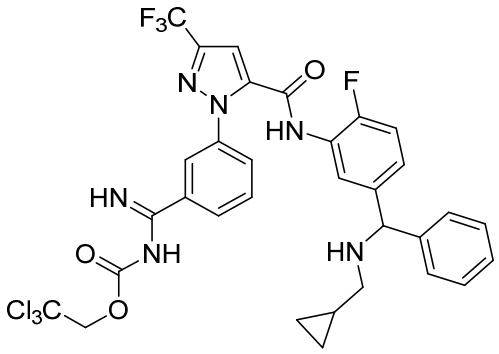
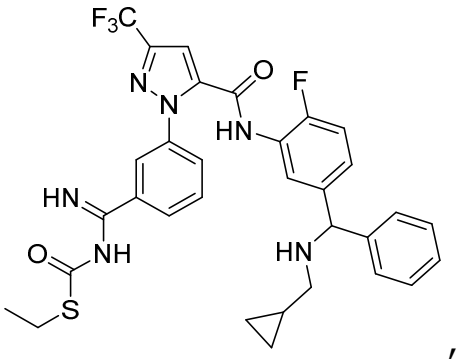
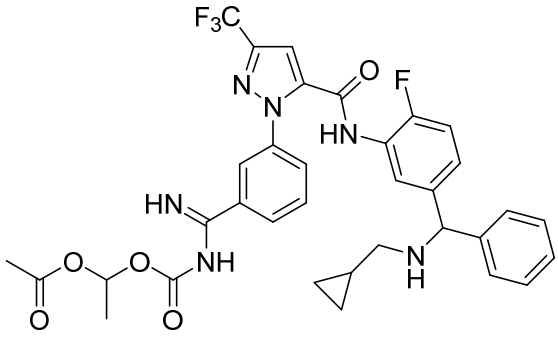
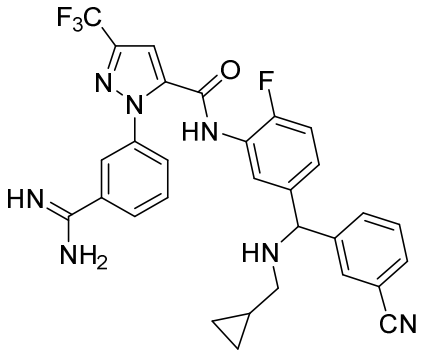
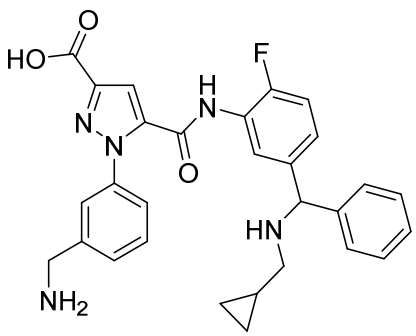
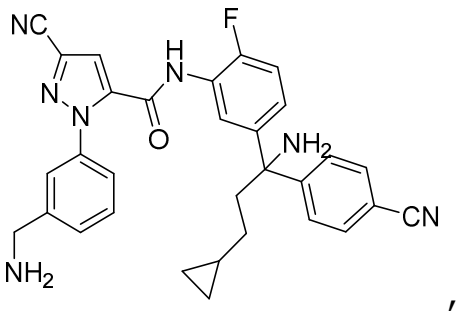
,



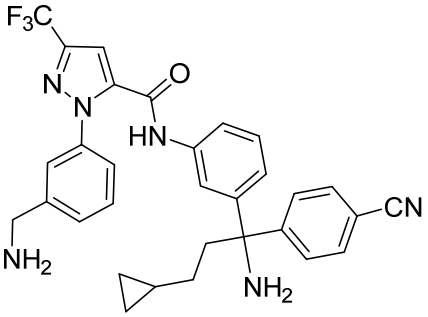
,

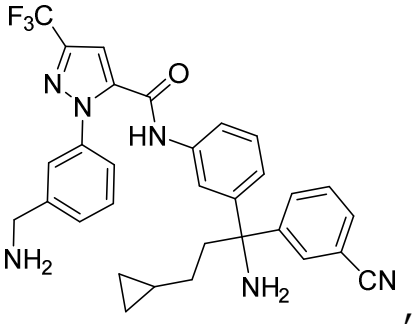


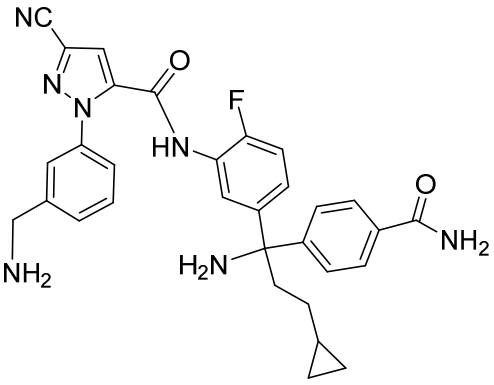
,

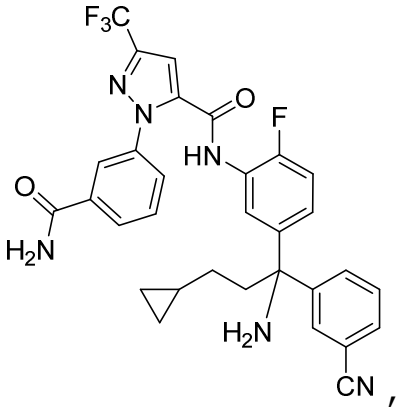









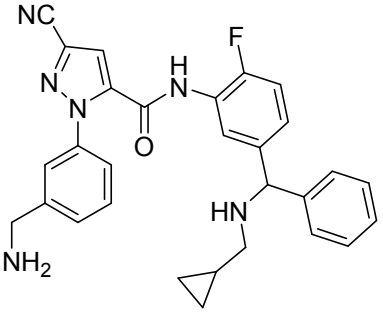
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

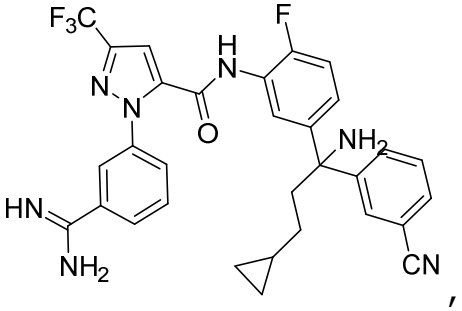


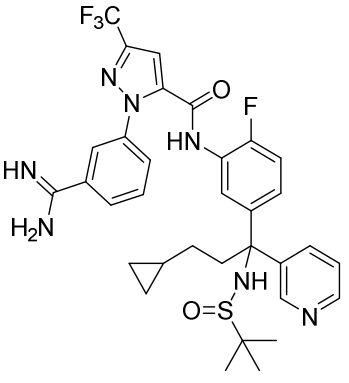
,


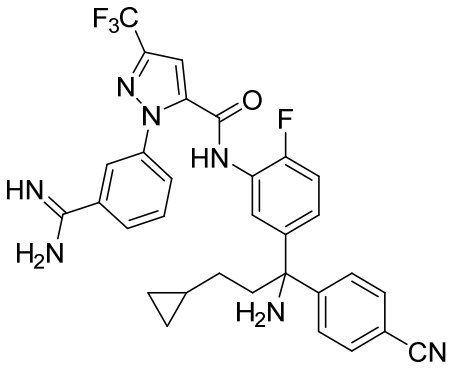
,


,


,


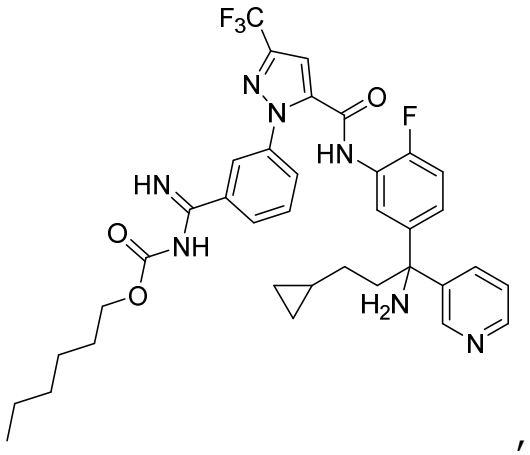
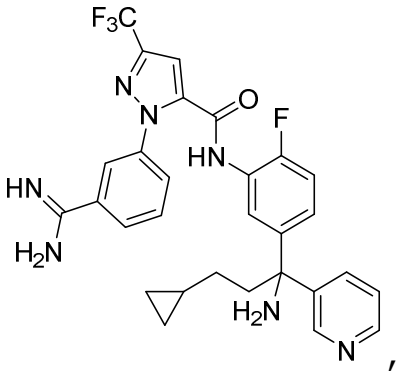
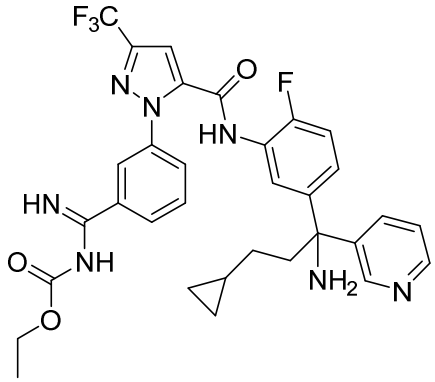
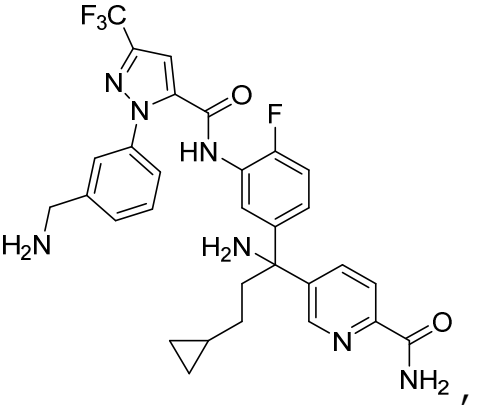
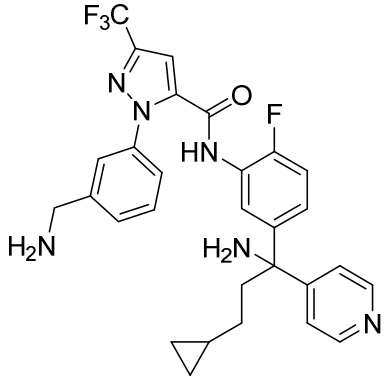
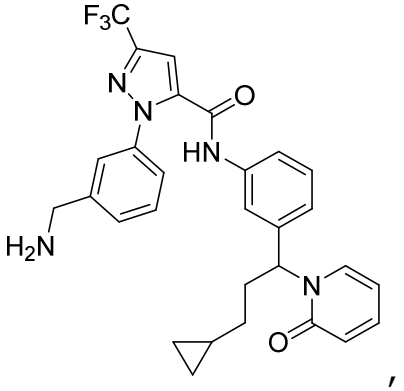
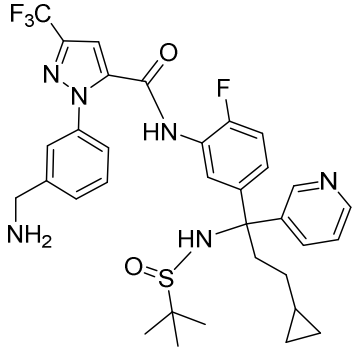
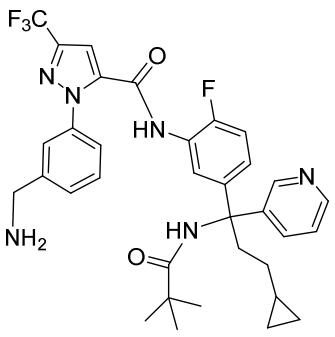
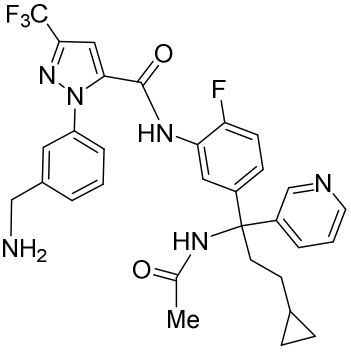
,


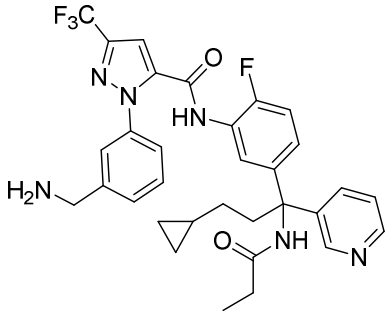
,


y


.

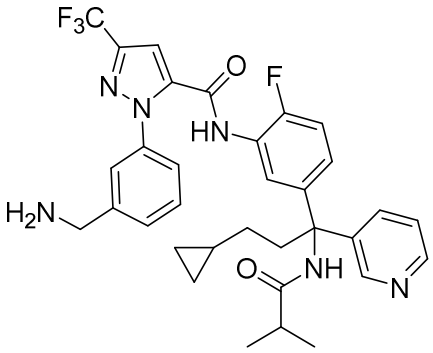
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:


,

,

,

,

,

,

,

,

y

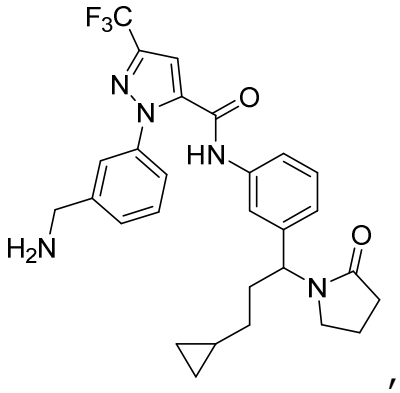


.

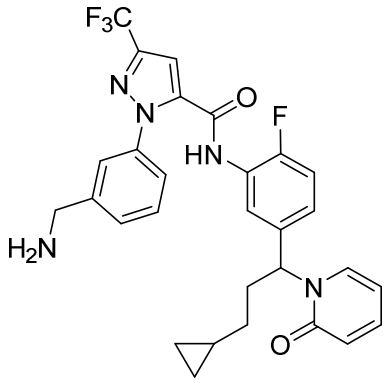
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



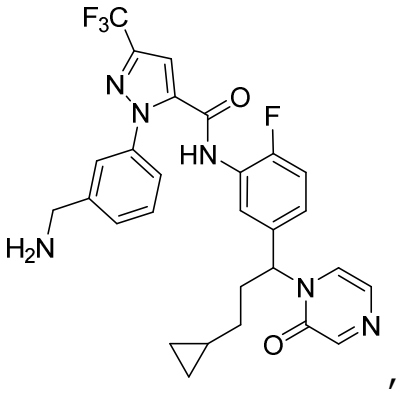
,



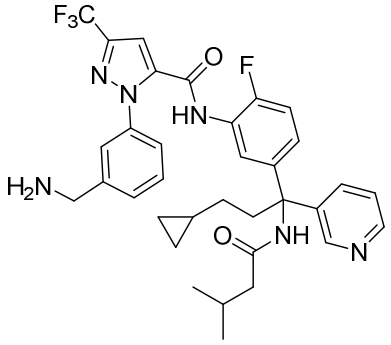
,



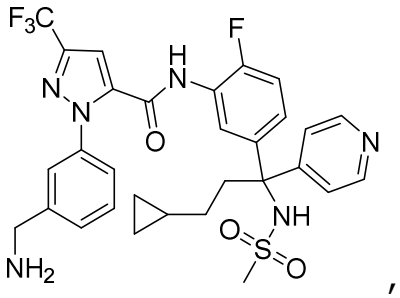
,



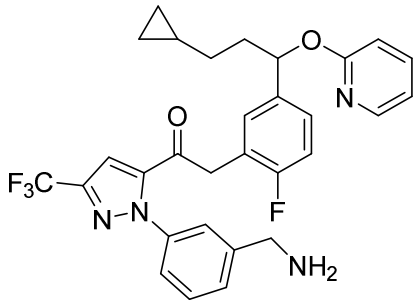
,



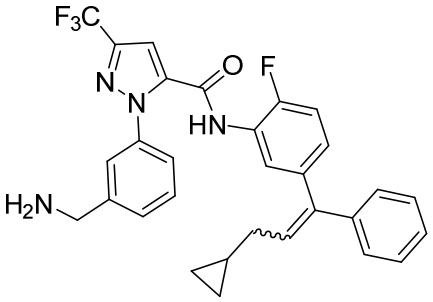
,



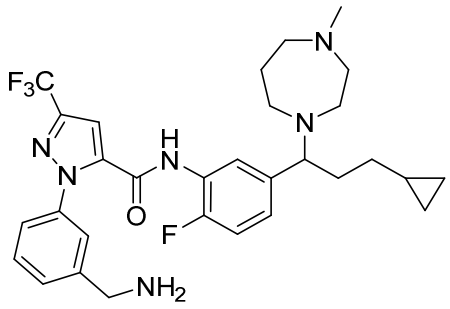
,



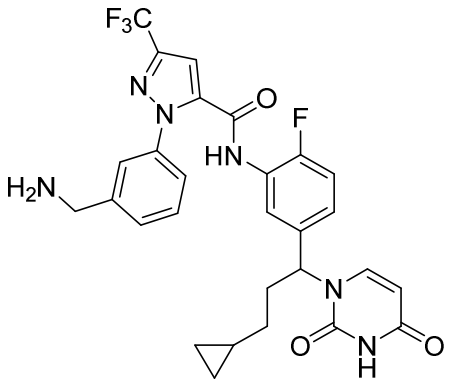
,



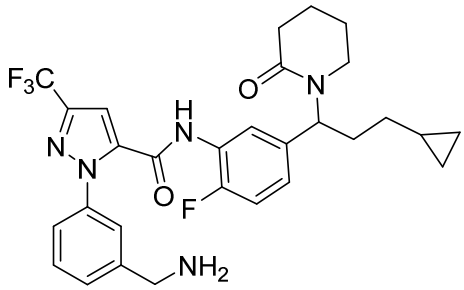
,

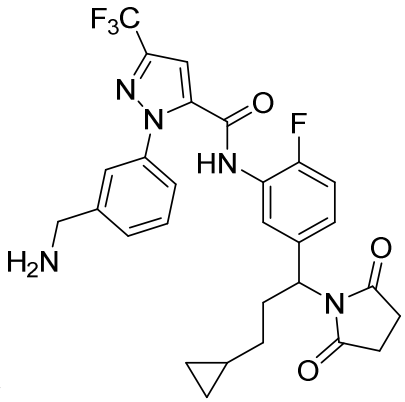


,



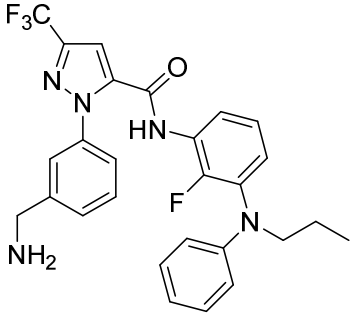
,



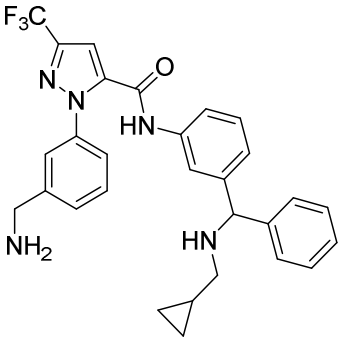


y .

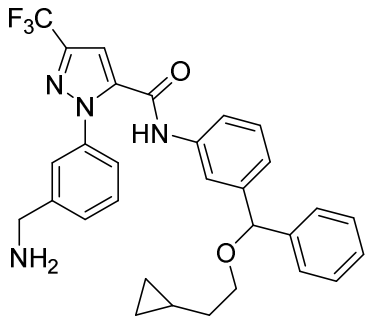
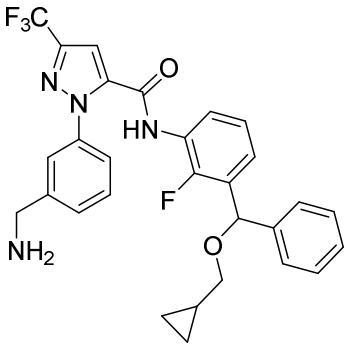
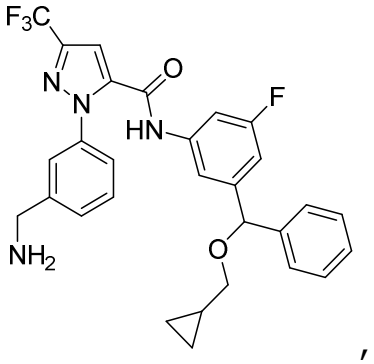
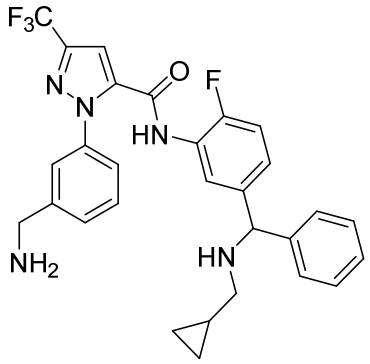
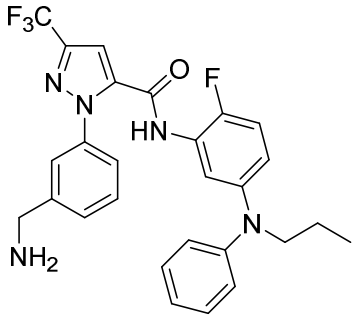
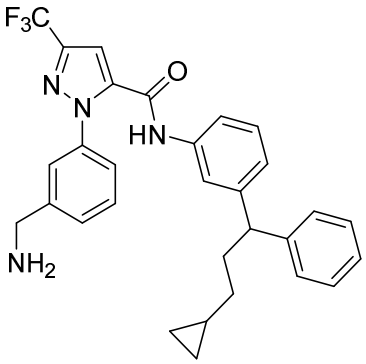
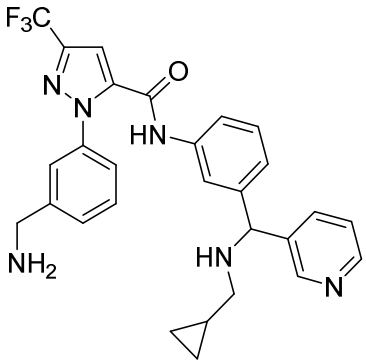
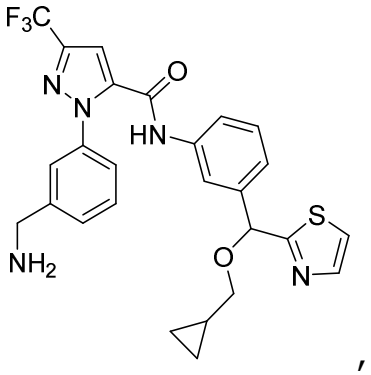
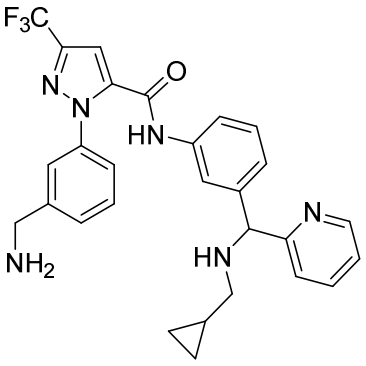
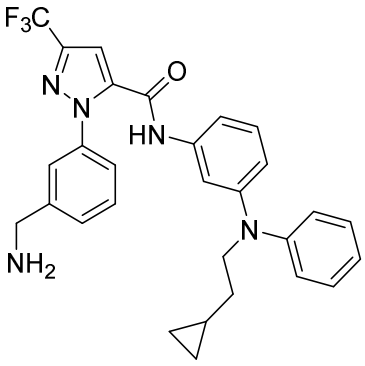
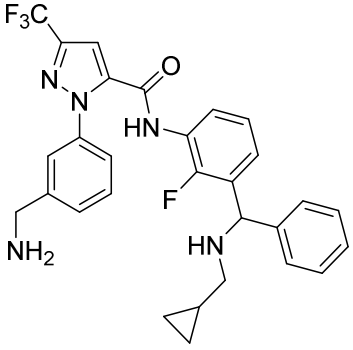
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

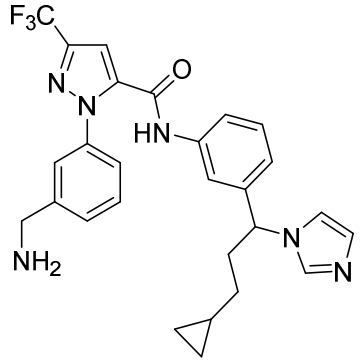


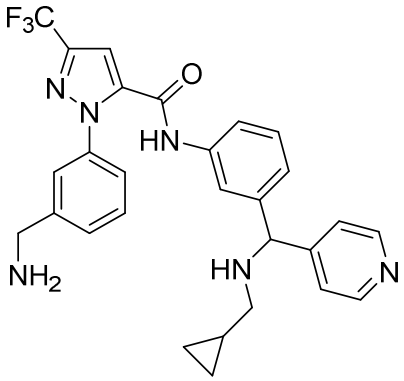
,



,

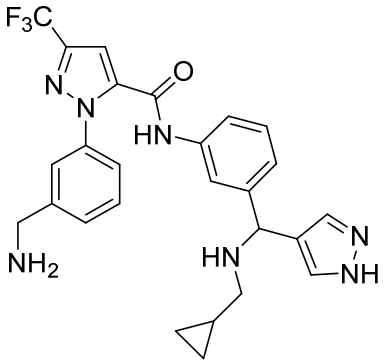

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

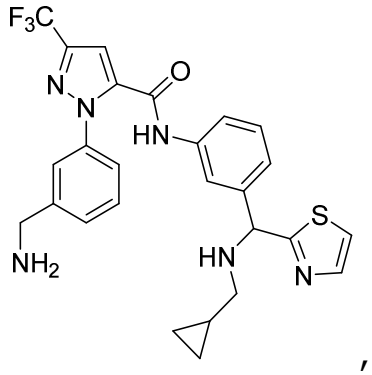


, 

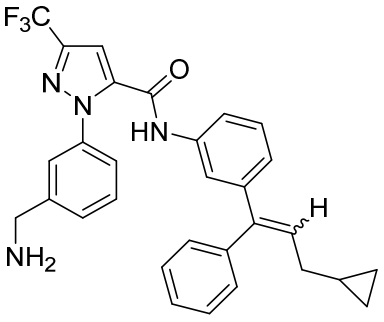
y .

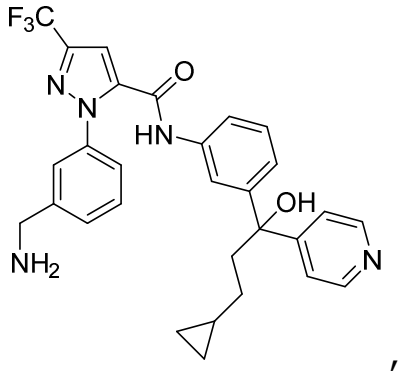
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



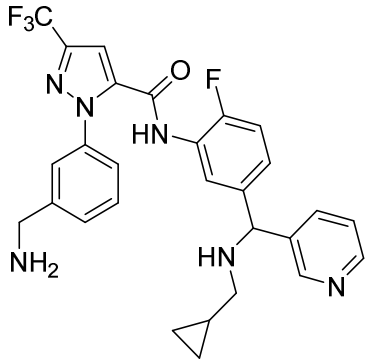
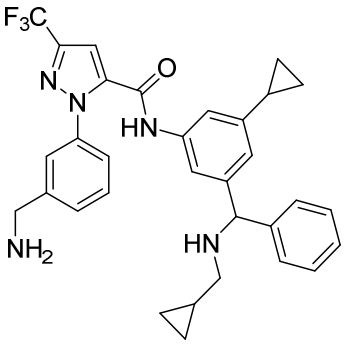
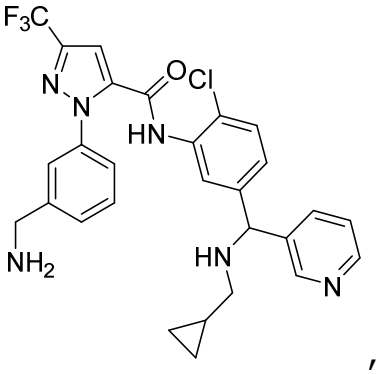
, 

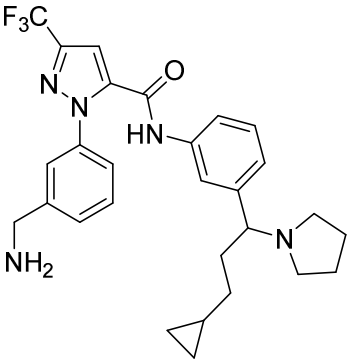
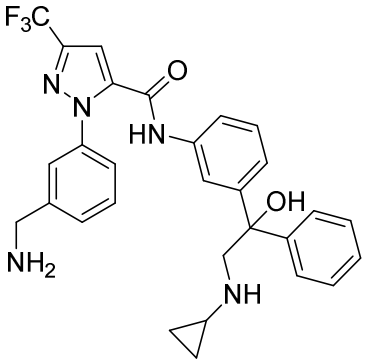
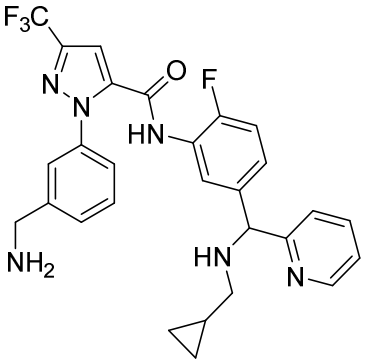
,

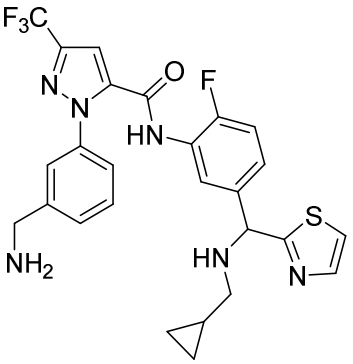
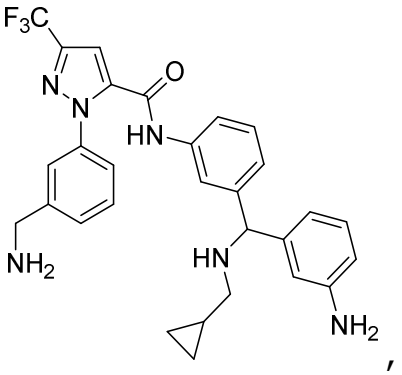


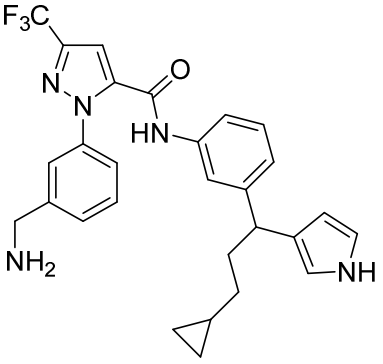
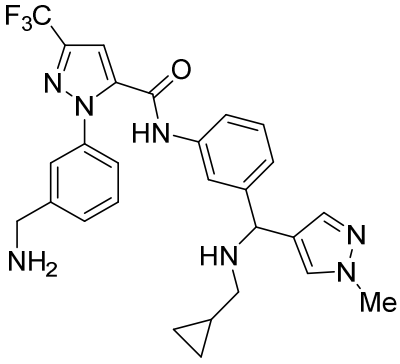
, 

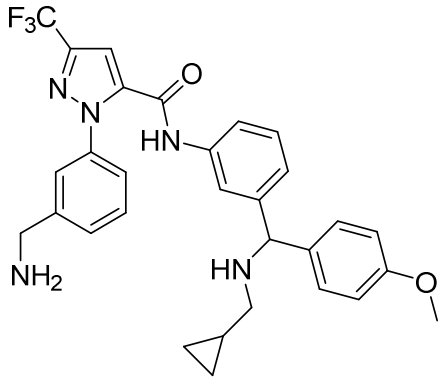
,

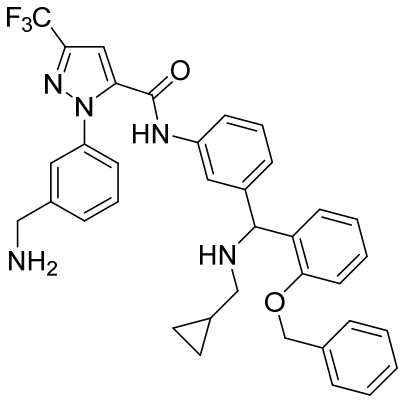



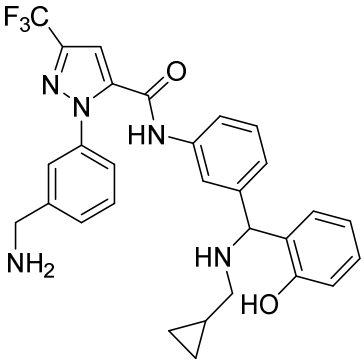


.

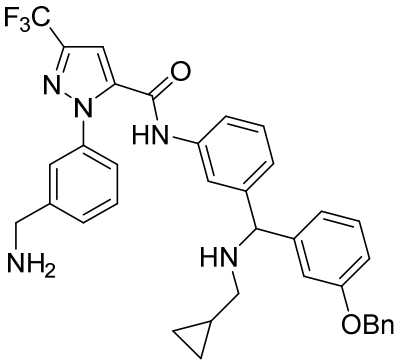
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



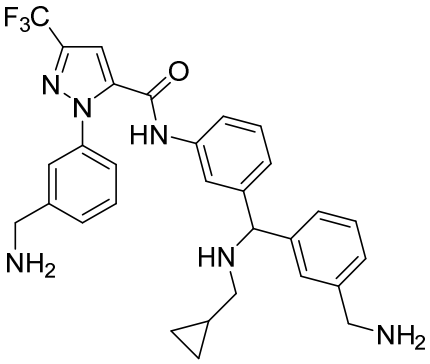
,



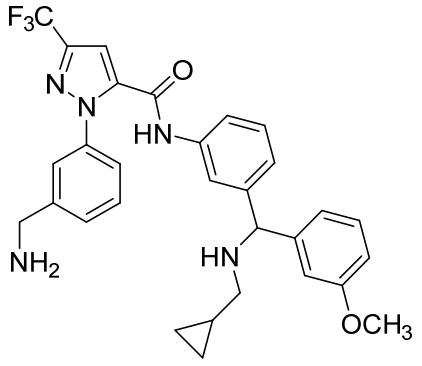
,

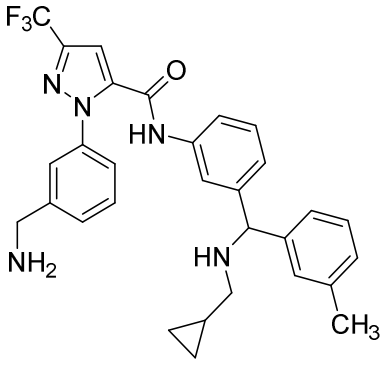


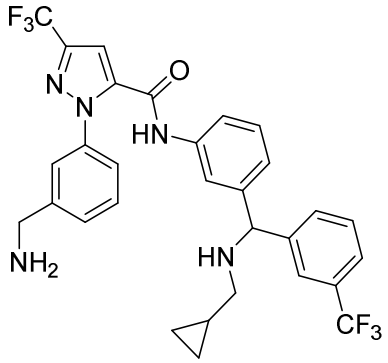
,

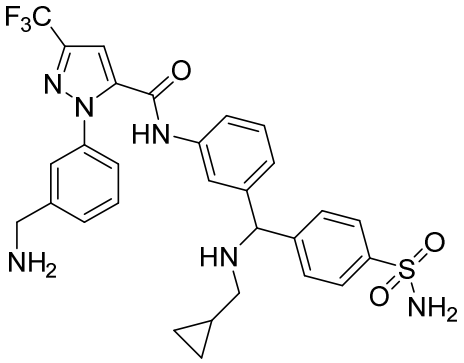


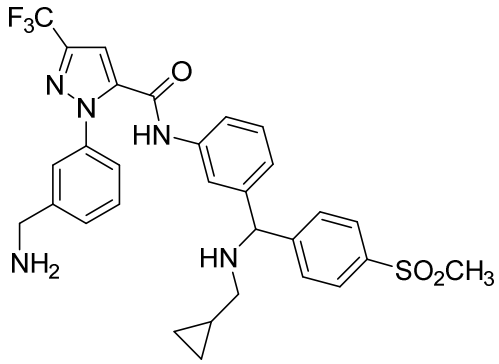
,

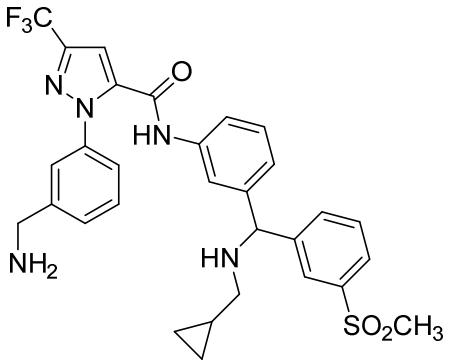

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
OCH3
,

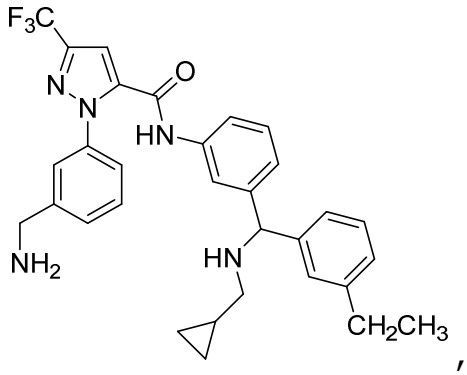

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
CH3
,

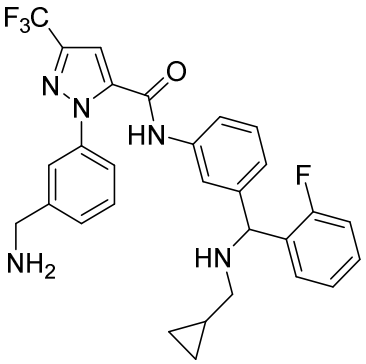

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
CF3
,

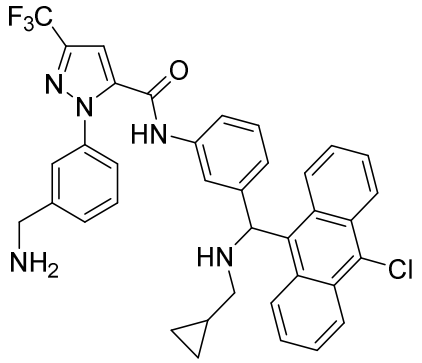

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
S
O
O
NH2
,


F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
SO2CH3
,

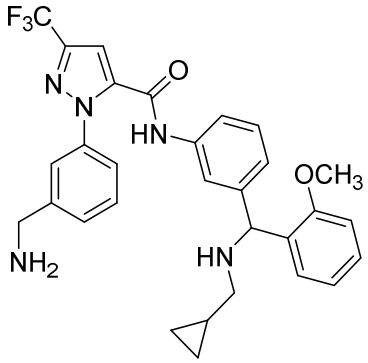

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
SO2CH3
,


F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
CH2CH3
,

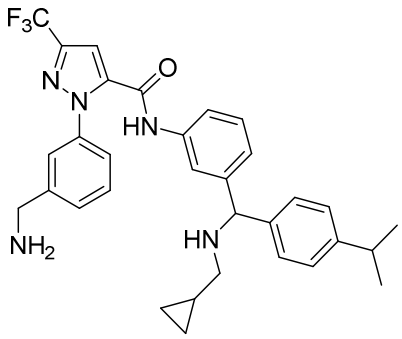

F3C
N
N
O
HN
F
NH2
HN
,



,

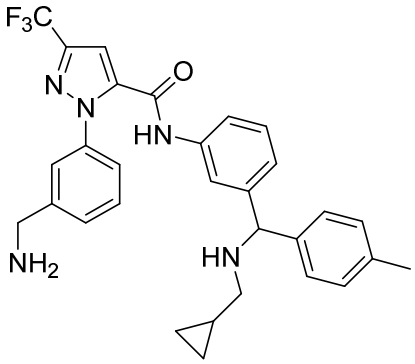


y

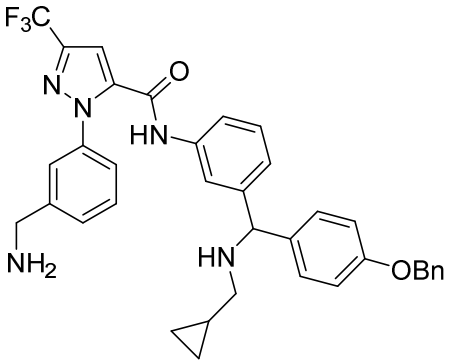


.

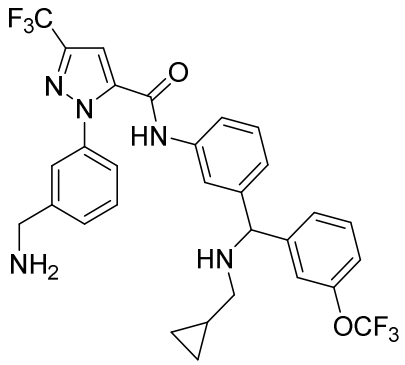
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



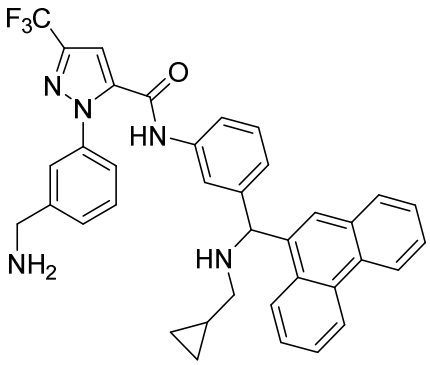
,



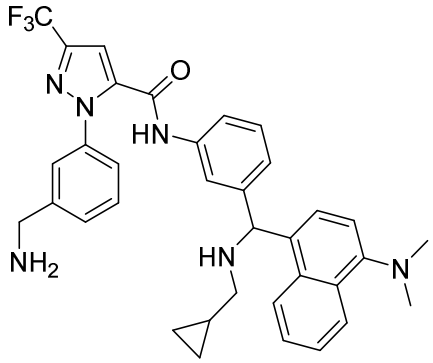
,

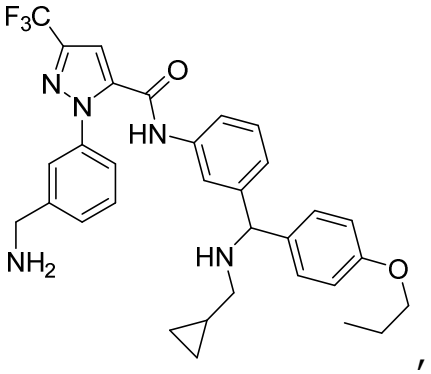


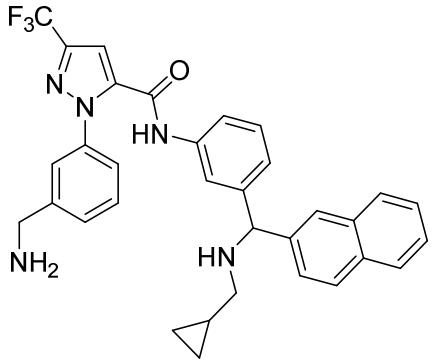
,

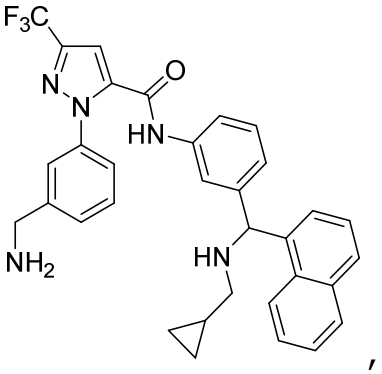


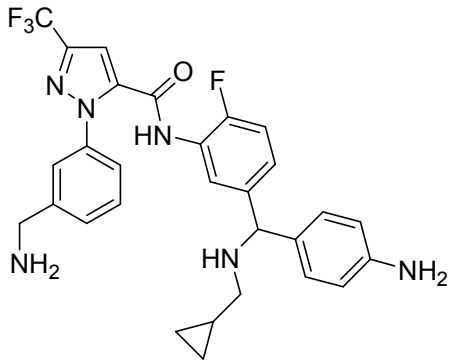
,

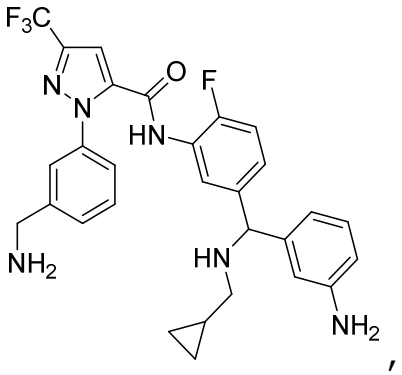

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
N
,

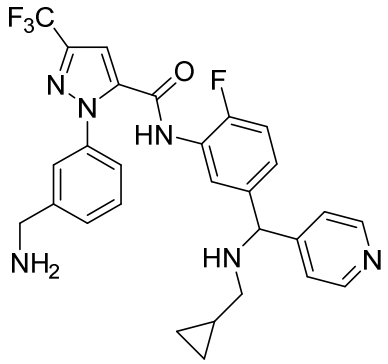

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
O
,

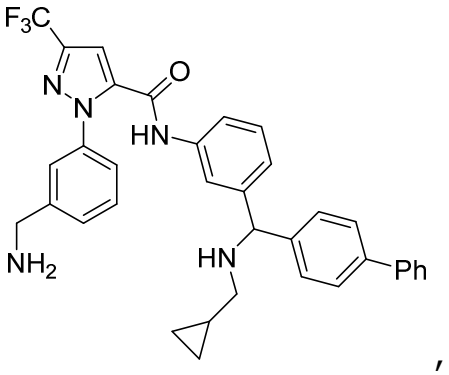

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
,

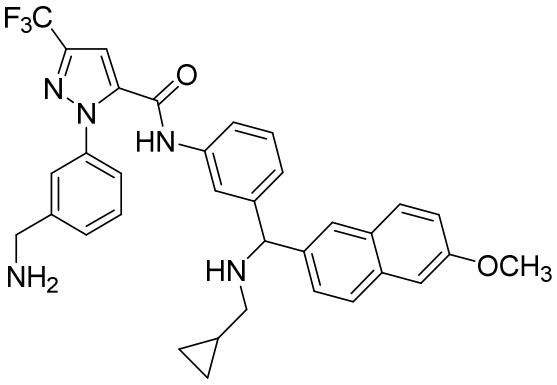

F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
,


F3C
N
N
O
F
HN
NH2
HN
NH2
,

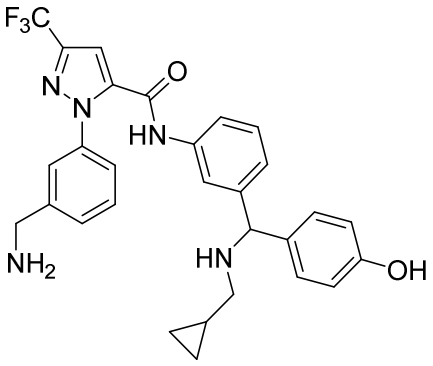

F3C
N
N
O
F
HN
NH2
HN
NH2
,


F3C
N
N
O
F
HN
NH2
HN
N
,


F3C
N
N
O
HN
NH2
HN
Ph
,

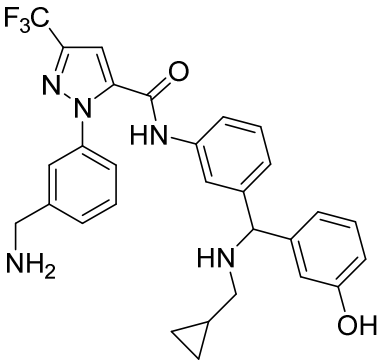


y

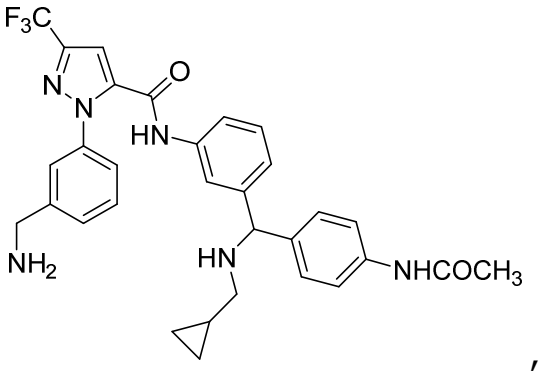


.

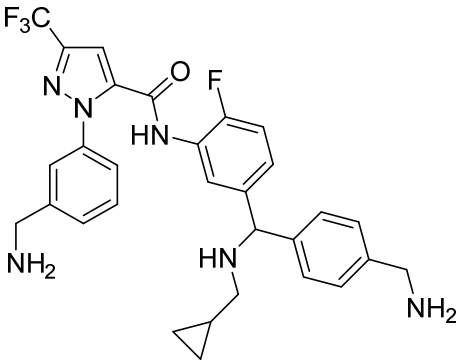
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



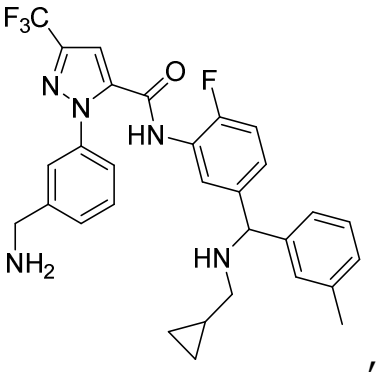
,



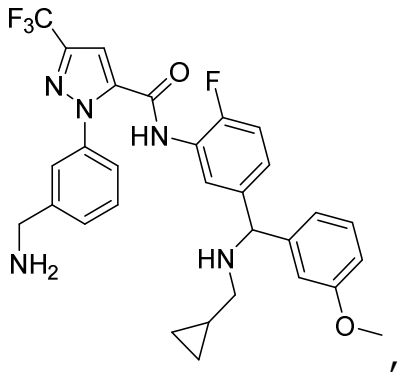
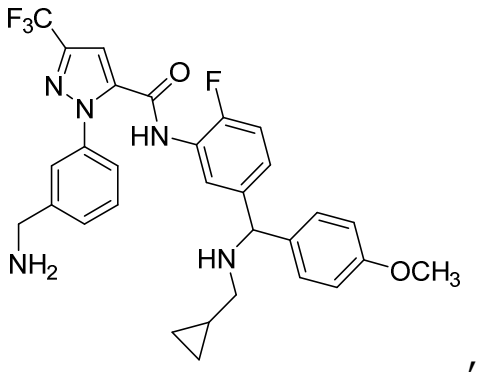
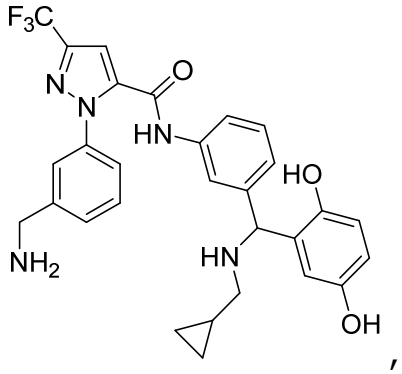
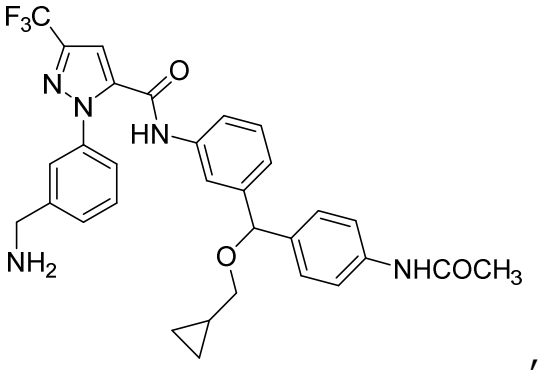
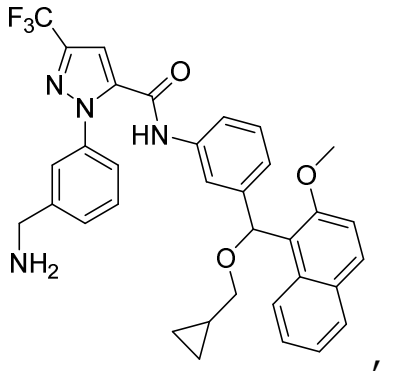
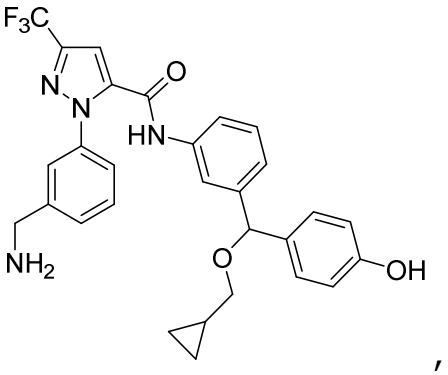
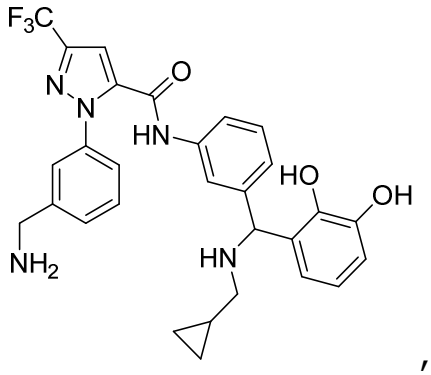
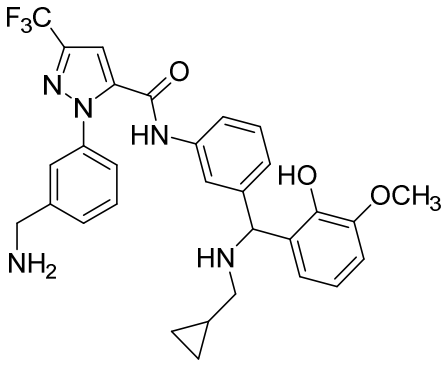
,

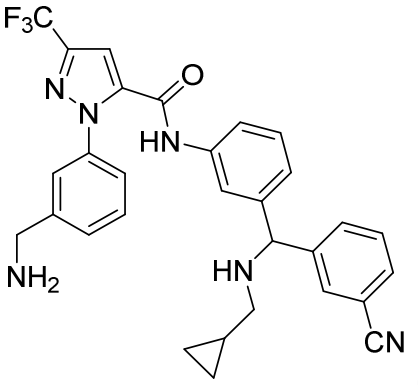


,



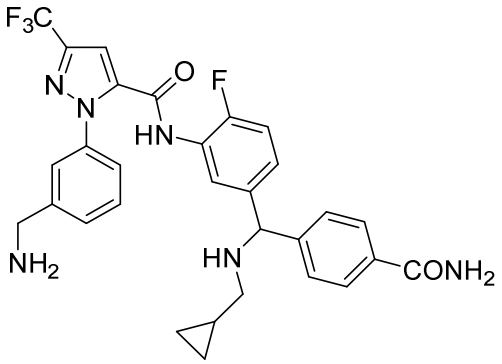
,


,

,

,

,

,

,

,

y

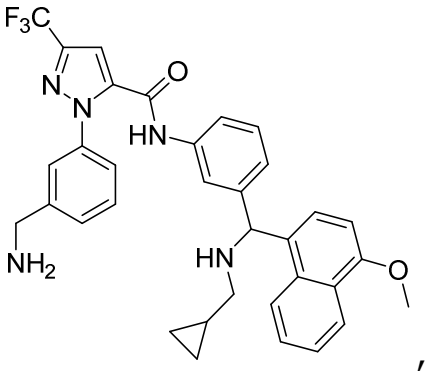


.

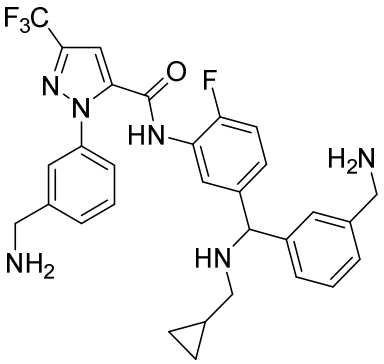
En algunas formas de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



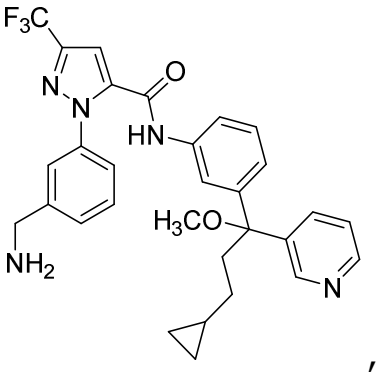
,



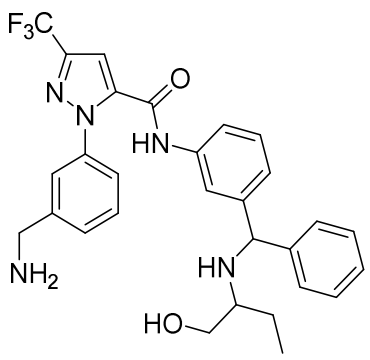
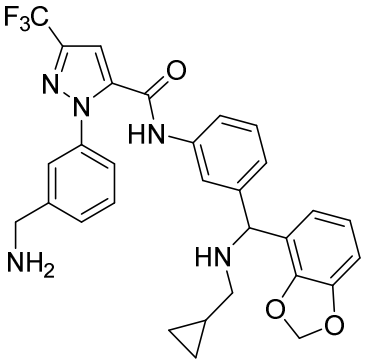
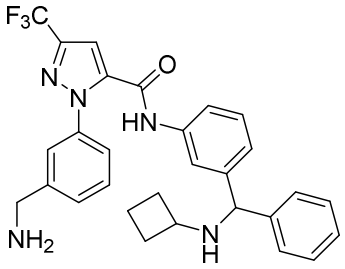
,

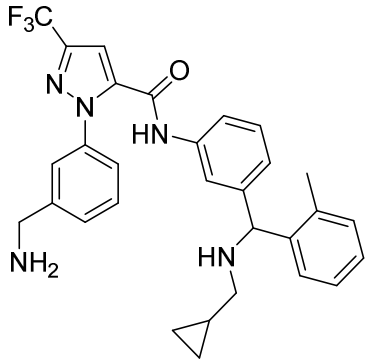
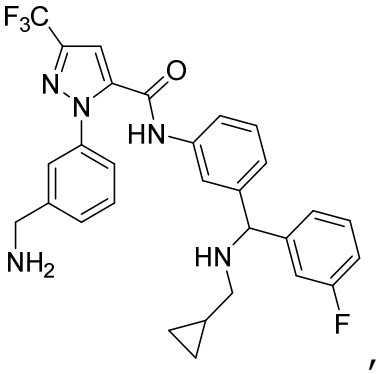


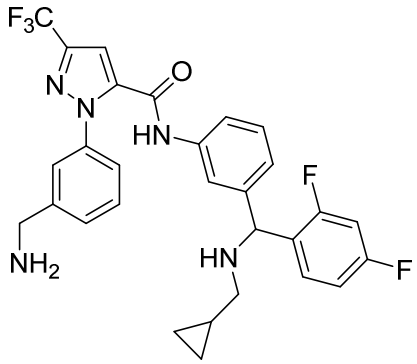
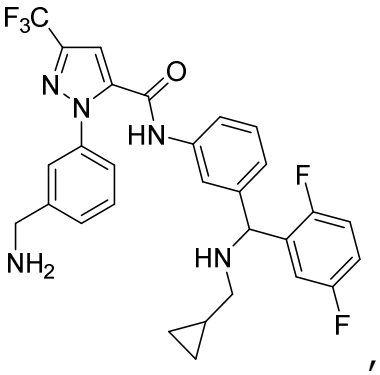
,

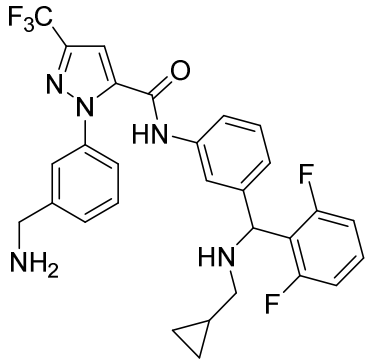
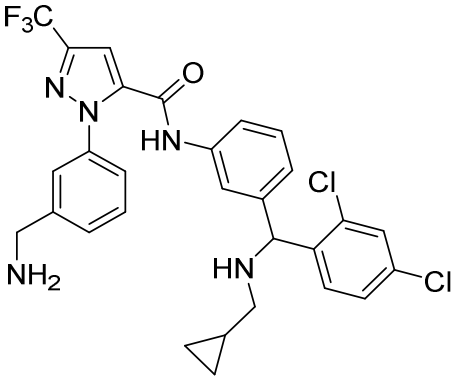


,

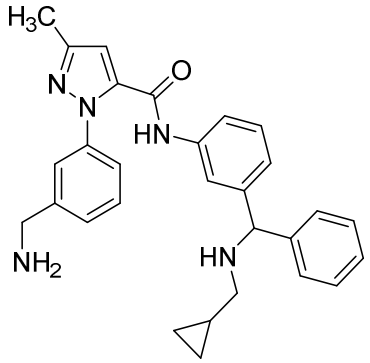



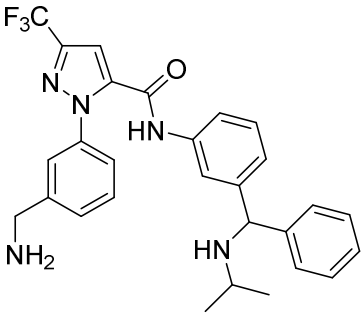



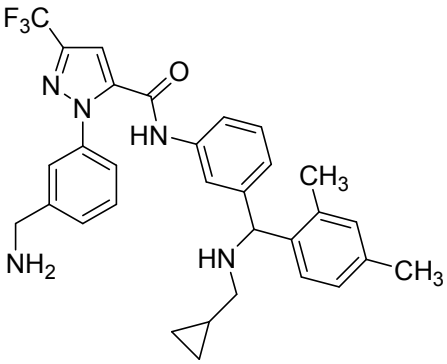
y .

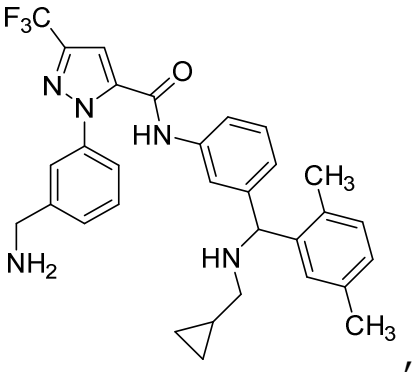
En algunas formas de realización, el compuesto se

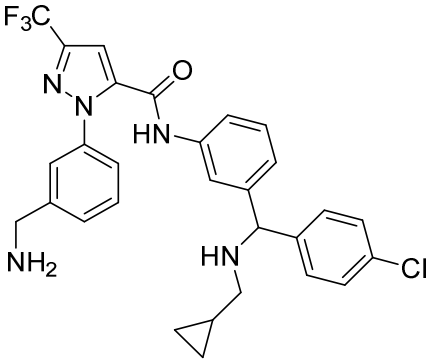
selecciona del grupo que consiste en:

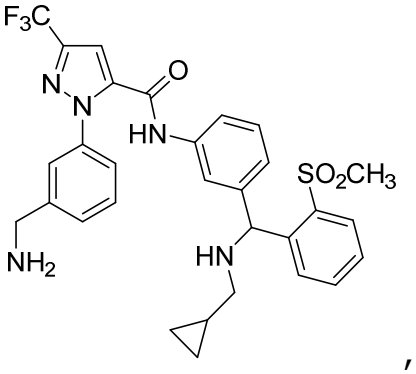


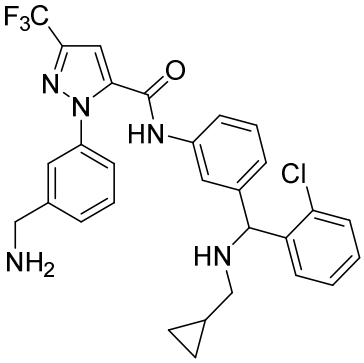
,


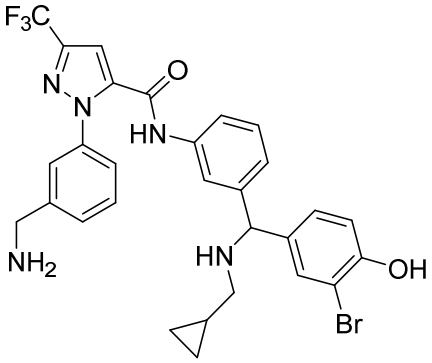
,


,


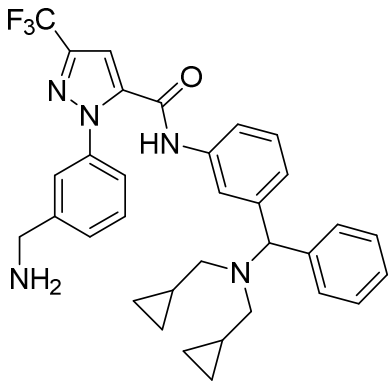
,


,


,


,


y



.

Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas, en donde cada una comprende uno o más compuestos de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención y un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención comprende al menos un agente farmacéuticamente activo adicional que no es un compuesto de la invención. Al menos un agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada. Por ejemplo, al menos un

agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario o un agente trombolítico.

Los agentes anticoagulantes evitan la coagulación de los componentes de la sangre y, por lo tanto, no permiten la formación de coágulos, por ejemplo, fibrilación auricular. Los anticoagulantes incluyen, entre otros, heparina, warfarina, coumadin, dicumarol, fenprocumón, acenocumarol, biscumacetato de etilo, hirudina, bivalarutin, inhibidores de la trombina directa, y derivados de indandiona.

Los agentes antiplaquetarios inhiben la agregabilidad plaquetaria y, generalmente, se usan para prevenir episodios tromboembólicos en pacientes que han sufrido un accidente isquémico transitorio, apoplejía o fibrilación auricular. Los agentes antiplaquetarios incluyen, entre otros, aspirina, derivados de la tienopiridina, tales como ticlopodina y clopidogrel, dipiridamol y sulfinpirazona, al igual que miméticos RGD.

Los agentes trombolíticos lisan coágulos que causan fenómenos tromboembólicos, por ejemplo, apoplejía, infarto de miocardio y tromboembolia pulmonar. Los agentes trombolíticos incluyen, entre otros, plasminógeno, a2-antiplasmina, estreptoquinasa, antistreplasa, TNK, activador de plasminógeno tisular (tPA) y urocinasa. El activador de

plasminógeno tisular incluye tPA nativo y tPA recombinante, al igual que formas modificadas de tPA que retienen las actividades enzimática o fibrinolítica del tPA nativo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación de uno o más compuestos de la invención con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que se elabora para el tratamiento terapéutico o profiláctico de enfermedades o afecciones caracterizadas por la actividad de la calicreína plasmática no deseada.

Métodos de uso

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la formación de trombina mediante la vía intrínseca y, por lo tanto, reducen el riesgo de formación de un nuevo trombo patógeno (oclusión o reoclusión del vaso) y también mejoran la revascularización fibrinolítica cuando se administran como tratamiento complementario con un régimen fibrinolítico. Las enfermedades y afecciones que se pueden tratar usando los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, apoplejía, inflamación, lesión por revascularización, infarto de miocardio agudo, flebotrombosis profunda, afección

posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante el *bypass* cardiopulmonar, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.

Por ejemplo, en pacientes con angioedema, el polipéptido PK pequeño inhibidor DX-88 (ecallantide) alivia el edema en pacientes con angioedema hereditario (HAE). Williams, A. et al. (2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29:255-8; Schneider, L. et al. (2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22; y Levy, J. H. et al. (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90. Un antagonista del receptor B2 de la bradicinina, Icatibant, también es eficaz en el tratamiento de HAE. Bork, K. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503. Debido a que la calicreína plasmática genera bradicinina, se prevé que la inhibición de calicreína plasmática inhiba la producción de bradicinina.

Por ejemplo, en la coagulación resultante del tratamiento fibrinolítico (por ejemplo, tratamiento con

activador de plasminógeno tisular o estreptoquinasa), se observaron niveles altos de calicreína plasmática en pacientes que tuvieron fibrinólisis. Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72. Se demostró que la activación de la vía intrínseca mediada por plasmina ocurre en el plasma y la sangre, y es marcadamente atenuada en plasma de individuos que tenían deficiencia de cualquiera de los componentes de la vía intrínseca. Ewald, G. A. et al. (1995) *Circulation* 91:28-36.

Se descubrió que los individuos que tuvieron un infarto de miocardio agudo muestran niveles elevados de calicreína plasmática activada y trombina. Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98:2527-33.

DX-88 redujo el edema cerebral, el volumen del infarto y el déficit neurológico en un modelo de animal de apoplejía isquémica. Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854. El inhibidor C1 redujo el tamaño del infarto en un modelo de ratón de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO). De Simoni, M. G. et al. (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; y Akita, N. et al. (2003) *Neurosurgery* 52:395-400). Se descubrió que los antagonistas del receptor B2 reducen el volumen del infarto, la inflamación cerebral y la acumulación de neutrófilos, y además, fueron neuroprotectores en un modelo de animal de MCAO. Zausinger, S. et al. (2003)

Acta Neurochir. Suppl. 86:205-7; Lumenta, D. B. et al. (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. et al. (2003) *Br. J Pharmacol.* 139:1539-47.

En cuanto a la pérdida de sangre durante el *bypass* cardiopulmonar (CPB), se descubrió que el sistema calicreína-cinina (por ejemplo, contacto) es activado durante el injerto de bypass coronario (CABG). Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468. La activación del sistema de contacto durante el CPB da como resultado un incremento de hasta 20 veces de la bradicinina plasmática. Cugno, M. et al. (2006) *Chest* 120:1776-82; y Campbell, D. J. et al. (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70.

También se descubrió que los inhibidores de calicreína plasmática P8720 y PKSI-527 reducen la inflamación de las articulaciones en modelos de rata de artritis. De La Cadena, R. A. et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8. Asimismo, se descubrió que la inflamación en modelos de animales de artritis estaba acompañada de la activación del sistema de contacto. Blais, C. Jr. et al. (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33.

De manera adicional, se descubrió que el inhibidor de calicreína plasmática P8720 reduce la inflamación en un modelo de rata de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) aguda y crónica. Stadnicki, A. et al. (1998) *FASEB J.* 12:325-

33; Stadnicki, A. et al. (1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20; y De La Cadena, R. A., et al. (1995) *FASEB J.* 9:446-52. El sistema de contacto se activa durante la inflamación intestinal aguda y crónica. Sartor, R. B. et al. (1996) *Gastroenterology* 110:1467-81. Se descubrió que el antagonista del receptor B2, un anticuerpo contra cininógeno de alto peso molecular, o la reducción en los niveles de cininógeno redujeron la clinicopatología en modelos de animales de IBD. *Ibid.*; Arai, Y. et al. (1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51; y Keith, J. C. et al. (2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76.

Se descubrió que la H-D-Pro-Phe-Arg-clorometilcetona (CMK), un inhibidor de PK y FXII y un inhibidor fisiológico (inhibidor C1) reduce la permeabilidad vascular en múltiples órganos y reduce lesiones en la sepsis inducida por lipopolisacáridos (LPS) o bacterias en animales. Liu, D. et al. (2005) *Blood* 105:2350-5; Persson, K. et al. (2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24. Se observó una mejora clínica en pacientes de sepsis tratados con inhibidor C1. Zeerleder, S. et al. (2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35; Caliezi, C., et al. (2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8; y Marx, G. et al. (1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20. Se descubrió que los casos mortales de septicemia tienen un grado más alto de activación por contacto. Martinez-Brotons, F. et al. (1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713; y Kalter, E. S. et al.

(1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27.

También se descubrió que los niveles de prePK son más altos en diabéticos, en especial, aquellos con retinopatía proliferativa, y se correlacionan con los niveles de fructosamina. Gao, B.-B., et al. (2007) *Nature Med.* 13:181-8; y Kedzierska, K. et al. (2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43. También se descubrió que PrePK es más alto en aquellos con neuropatía sensitivomotora. Christie, M. et al. (1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3. Los niveles de PrePK son elevados en diabéticos y se asocian al aumento de la presión sanguínea. Los niveles de PrePK se correlacionan independientemente con la tasa de excreción de albúmina y son elevados en diabéticos con macroalbuminuria, lo que sugiere que prePK puede ser un marcador de nefropatía progresiva. Jaffa, A. A. et al. (2003) *Diabetes* 52:1215-21. Se descubrió que los agonistas del receptor B1 disminuyen la fuga de plasma en ratas tratadas con estreptozotocina. Lawson, S. R. et al. (2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78. Los agonistas del receptor B1 también pueden evitar que los ratones tratados con estreptozotocina desarrollen hiperglucemia y disfunción renal. Zuccollo, A. et al. (1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde

el punto de vista farmacéutico, para usar como medicamento.

En algunos aspectos, la invención proporciona métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada. El método incluye la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y así tratar o prevenir la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada. La enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada se trata mediante la reducción de la actividad de la calicreína plasmática en el sujeto.

De manera alternativa, en algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada.

De manera alternativa, en algunos aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para la obtención de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada.

Como se usa en la presente, una “enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada” se refiere a cualquier enfermedad o afección en la cual es conveniente reducir la actividad de la calicreína plasmática. Por ejemplo, puede ser conveniente reducir la actividad de la calicreína plasmática en el marco de un estado hipercoagulable. Como otro ejemplo, puede ser conveniente reducir la actividad de la calicreína plasmática en el marco de isquemia tisular que está asociada a la presencia o formación de trombos.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de calicreína plasmática no deseada se seleccionan del grupo que consiste en apoplejía, inflamación, lesión por revascularización, infarto de miocardio agudo, flebotrombosis profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante el *bypass* cardiopulmonar, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relativo a la edad, degeneración macular relativa a la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina,

macroalbuminuria y nefropatía.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es angioedema.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es angioedema hereditario (HAE).

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es apoplejía.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es lesión por revascularización.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es infarto de miocardio agudo.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es hemorragia.

En algunas formas de realización, la enfermedad o afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada es pérdida de sangre durante el *bypass* cardiopulmonar.

En algunas formas de realización, la enfermedad o

afección caracterizada por la actividad de la calicreína plasmática no deseada se seleccionan del grupo que consiste en retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad, y retinopatía proliferativa.

Formulaciones, vías de administración y dosificación

Los compuestos de la invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas y se pueden administrar a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, de diversas formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica o subcutánea. La presente invención también contempla vías de administración adicionales.

Por lo tanto, los compuestos de la presente se pueden administrar sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. También pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina dura o blanda, en comprimidos o incorporados directamente en la dieta del paciente. Para la administración oral terapéutica, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y se puede usar en forma

de comprimidos digeribles, comprimidos orales, pastillas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Estas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1% del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar y puede ser, de manera conveniente, de alrededor de 2 % a alrededor de 60 % del peso de una forma de dosis unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene un nivel de dosis eficaz.

Los comprimidos, las pastillas, las píldoras, las cápsulas y similares también pueden contener los siguientes diluyentes y portadores: se pueden agregar aglutinantes, tales como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente de desintegración, tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante, tal como saborizantes de menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, por ejemplo, aceite vegetal o polietilenglicol. Muchos otros materiales pueden

estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras o las cápsulas pueden estar recubiertos con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elíxir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante, tal como saborizante de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosis unitaria debe ser aceptable desde el punto de vista farmacéutico y sustancialmente no tóxico en las cantidades usadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal, mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua o solución acuosa fisiológicamente aceptable, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetin, y mezclas de estos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para

inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables e infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, propilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de estos. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o usando tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante el uso de distintos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, puede ser preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, amortiguadores o cloruro de sodio. La absorción prolongada de composiciones inyectables se puede obtener mediante el uso en las composiciones de agentes que demoran la absorción, por

ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con varios de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según sea necesario, seguido de la esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir técnicas de secado al vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los compuestos de la presente se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente es conveniente administrarlos sobre la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista dermatológico, que puede ser un sólido o un líquido.

Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos, tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles, o mezclas de agua y alcohol/glicol, en las que los presentes

compuestos pueden estar disueltos o dispersados en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes, tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales, para optimizar las propiedades para un uso determinado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar desde almohadillas absorbentes, se pueden usar para impregnar vendajes y otros apósitos, o se pueden pulverizar sobre el área afectada mediante el uso de pulverizadores tipo bomba o en aerosol.

Los espesantes, tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados, también pueden ser usados con portadores líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones y similares, para la aplicación directa sobre la piel del usuario.

Ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden ser usadas para administrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, véase Jacquet et al. (patente estadounidense N.° 4.608.392; que se incorpora en la presente por referencia), Geria (patente estadounidense N.° 4.992.478; que se incorpora en la presente por referencia), Smith et al. (patente estadounidense N.° 4.559.157; que se incorpora en la presente por referencia), y Wortzman (patente estadounidense N.°

4.820.508, que se incorpora en la presente por referencia).

Las dosis útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar, al menos en principio, mediante la comparación de su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos de animales. Los métodos para la extrapolación de las dosis eficaces en ratones, y en otros animales, a seres humanos son conocidos en el estado de la técnica; por ejemplo, véase la patente estadounidense N.° 4.938.949 (que se incorpora en la presente por referencia).

La cantidad de compuesto, o de una sal activa de este, que debe usarse en el tratamiento varía no solo de acuerdo con el compuesto o la sal particulares seleccionados, sino también de acuerdo con la vía de administración, la naturaleza de la afección que debe tratarse, y la edad y el estado del paciente, y finalmente, dependerá del criterio del médico tratante.

Sin embargo, en general, una dosis adecuada varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/kg en peso corporal del receptor por día, por ejemplo, de alrededor de 3 a alrededor de 90 mg/kg en peso corporal por día, de alrededor de 6 a alrededor de 75 mg por kilogramo en peso corporal por día, de alrededor de 10 a alrededor de 60 mg/kg en peso corporal por día o de alrededor de 15 a alrededor de 50 mg/kg en peso corporal por día.

Los compuestos de la invención se pueden formular de manera conveniente en forma de dosis unitaria; por ejemplo, que contiene de 5 a 1000 mg, de 10 a 750 mg, o de 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. En una forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención formulado en una forma de dosis unitaria como esa. La dosis deseada se puede presentar convenientemente como una sola dosis o como dosis divididas para ser administradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como 2, 3, 4 o más subdosis por día. La subdosis en sí misma además se puede dividir también, por ejemplo, en varias administraciones diferentes, bastante espaciadas.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes que son útiles para tratar o prevenir isquemia, pérdida de sangre o lesión por revascularización.

Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación sostenida, tales como los que se conocen en el estado de la técnica. Estos sistemas pueden evitar administraciones repetidas del compuesto activo, lo que aumenta la conveniencia para el sujeto y el médico.

Muchos tipos de sistemas de administración de liberación están disponibles y son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser conveniente. Liberación a largo plazo, como se usa en la presente, significa que el implante o sistema de administración está construido y dispuesto para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferentemente, 60 días.

En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se formula para la administración intraocular, por ejemplo, inyección o inserción directa dentro de un dispositivo médico intraocular o asociada a este.

Los compuestos de la invención se pueden formular para depositarse en un dispositivo médico, que puede incluir varios injertos convencionales, *stents*, que incluyen injertos de *stent*, catéteres, globos, canastas u otros dispositivos que se pueden desplegar o implantar permanentemente dentro de un lumen del cuerpo. Como un ejemplo particular, puede ser conveniente tener dispositivos y métodos que puedan administrar los compuestos de la invención a la región de un cuerpo que fue tratada mediante una técnica intervencionista.

En una forma de realización de ejemplo, un compuesto de la invención se puede depositar dentro de un dispositivo médico, por ejemplo, un *stent*, y se puede administrar al

sitio de tratamiento para tratar una parte del cuerpo.

Los *stents* se usaron como vehículos de administración para agentes terapéuticos (por ejemplo, fármacos). En general, los *stents* intravasculares se implantan permanentemente en vasos coronarios o periféricos. Los diseños de *stents* incluyen aquellos descritos en la patente estadounidense N.° 4.733.655 (Palmaz), la patente estadounidense N.° 4.800.882 (Gianturco) o la patente estadounidense N.° 4.886.062 (Wiktor). Esos diseños incluyen *stents* metálicos y poliméricos, así como también *stents* autoexpandibles y *stents* expandibles con globo. Los *stents* también se pueden usar para suministrar un fármaco en el sitio de contacto con la vasculatura, como se describe en la patente estadounidense N.° 5.102.417 (Palmaz), la patente estadounidense N.° 5.419.760 (Narciso, Jr.), la patente estadounidense N.° 5.429.634 (Narciso, Jr.) y en las solicitudes de patentes internacionales N.^{os} WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sanai Medical Center), por ejemplo.

El término “depositado” significa que el compuesto se recubre, se adsorbe, se coloca o se incorpora de otra manera en el dispositivo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede ser embebido y liberado por (“tipo matriz”) o rodeado y liberado a través de

(“tipo reserva”) materiales poliméricos que recubren o abarcan el dispositivo médico. En este ejemplo, el compuesto puede estar atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplado a los materiales poliméricos mediante el uso de una o más técnicas para generar estos materiales conocidos en el estado de la técnica. En otras formulaciones, el compuesto se puede ligar a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de un recubrimiento, por ejemplo, por medio de enlaces separables, y se puede liberar con el tiempo o se puede retirar mediante procesos mecánicos o químicos activos. En otras formulaciones, el compuesto puede estar en una forma inmovilizada permanentemente que presenta el compuesto en el sitio de implante.

En algunas formas de realización, el compuesto se puede incorporar con composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, por ejemplo, *stents*. Los recubrimientos obtenidos a partir de estos componentes son generalmente homogéneos y son útiles para recubrir una cantidad de dispositivos que están diseñados para implantación.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible según la velocidad de liberación deseada o el grado de estabilidad del polímero deseado, pero en general se prefiere un polímero bioabsorbible para esta forma de

realización ya que, a diferencia del polímero bioestable, no estará presente por mucho tiempo después de la implantación para generar cualquier tipo de respuesta local crónica adversa. Los polímeros bioabsorbibles que se pueden usar incluyen, entre otros, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctido-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ÁCIDO L-láctico), poli(D, ÁCIDO L-láctico), poli(D, L-láctido) (PLA), poli (L-láctido) (PLLA), poli(ácido-co-trimetilen carbonato glicólico) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(trimetilen carbonato), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polialquilen oxalatos, polifosfacenos y biomoléculas, tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en el estado de la técnica. Además, se pueden usar polímeros

bioestables con una respuesta crónica a los tejidos relativamente baja, por ejemplo, poliuretanos, siliconas y poliésteres, y también se podrían usar otros polímeros si se pueden disolver y curar o polimerizar en el dispositivo médico, por ejemplo, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluros de vinilo, por ejemplo, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona; polivinilléteres, por ejemplo, polivinilmetiléter; haluros de polivinilideno, por ejemplo, fluoruro de polivinilideno y cloruro polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinilcetonas; polivinilos aromáticos, por ejemplo, poliestireno, ésteres de polivinilo, por ejemplo, acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo unidos entre sí y con olefinas, por ejemplo, copolímeros de etileno-metilmetacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-vinil acetato; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; polietilenóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo; poliamidas, por ejemplo, Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa;

celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables pueden transformarse en artículos de diferentes formas, por ejemplo, válvulas, *stents*, tubos, prótesis y similares.

En algunas formas de realización de la invención, el compuesto de la invención se acopla a un polímero o a una matriz polimérica semipermeable con lo que se forma un dispositivo de *stent* o de injerto de *stent*.

En general, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por rotación, inmersión o pulverización. Para este fin, se pueden utilizar métodos adicionales conocidos en el estado de la técnica. Los métodos de pulverización incluyen métodos tradicionales, así como técnicas de microdeposición con un dosificador de tipo inyección de tinta. De manera adicional, un polímero se puede depositar en un dispositivo implantable mediante generación de estructuras con luz para colocar el polímero únicamente en porciones específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo que permite la difusión mejorada de distintos analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En algunas formas de realización de la invención, el

compuesto se formula para ser liberado del recubrimiento de polímero hacia el medioambiente donde se ubica el dispositivo médico. Preferentemente, el compuesto se libera de manera controlada durante un período prolongado (por ejemplo, meses) mediante el uso de al menos una de varias técnicas conocidas que incluyen portadores o capas de polímeros para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se describen en la solicitud de patente estadounidense N.° 2004/0243225A1, cuya descripción completa se incorpora en la presente en su totalidad.

Además, como se describió, por ejemplo, en la patente estadounidense N.° 6.770.729, que se incorpora en la presente en su totalidad, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas se pueden manipular para que la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero pueda ser controlada. Por ejemplo, el coeficiente de difusión de uno o más de los recubrimientos de polímero se puede modular para controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero. En una variación de este objeto, el coeficiente de difusión de uno o más de los recubrimientos de polímero se puede controlar para modular la capacidad de un analito que está presente en el entorno en el cual se ubica el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la descomposición o hidrólisis de alguna porción

del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y, por ejemplo, modular la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero). Aun otra forma de realización de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos de polímero, cada uno de ellos con una pluralidad de coeficientes de difusión. En tales formas de realización de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero se puede modular mediante la pluralidad de recubrimientos de polímero.

En aun otra forma de realización de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento de polímero se controla mediante la modulación de una o más propiedades de la composición polimérica, por ejemplo, la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos o, de manera alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, algunas composiciones poliméricas se pueden diseñar para liberar un compuesto en respuesta a la disminución del pH de la composición polimérica.

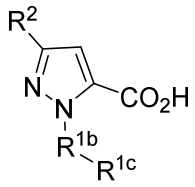
Kits

La invención también proporciona un kit, que comprende un compuesto de la invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, al menos otro agente terapéutico, material de envasado e instrucciones para

administrar el compuesto de la invención o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y los otros agentes terapéuticos a un mamífero para tratar o prevenir isquemia, pérdida de sangre o lesión por revascularización en el mamífero. En una forma de realización, el mamífero es un ser humano.

EJEMPLOS

La presente invención también se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que de ningún modo deben interpretarse como limitativos. La totalidad del contenido de todas las referencias (que incluyen referencias bibliográficas, patentes concedidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente pendientes junto con la presente) citadas en esta solicitud se incorporan expresamente en la presente por referencia.



El ácido pirazol carboxílico adecuadamente sustituido se puede preparar mediante distintos métodos informados en las siguientes referencias

1. Substituted pyrazolyl-based carboxamide and urea derivatives bearing a phenyl moiety substituted with an SO_2-containing group as vanilloid receptor ligands;

Frank, Robert et al; solicitud internacional PCT 2013/068464, 16 de mayo de 2013 (incorporada por referencia)

2. Design, synthesis and biological activity of E-β-farnesene analogues containing pyrazole-carboxamide; Sun, Yufeng et al; Youji Huaxue, 31(9), 1425-1432; 2011

3. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of myeloproliferative diseases and other proliferative diseases; Flynn, Daniel L. et al; solicitud internacional PCT 2013/036232 (incorporada por referencia).

4. Substituted phenylureas and phenylamides as vanilloid receptor ligands and their preparation; By Frank, Robert et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2012/0258946 (incorporada por referencia)

5. Substituted cyclic carboxamide and urea derivatives as ligands of the vanilloid receptor; Frank, Robert et al; solicitud internacional PCT 2012/022487 (incorporada por referencia)

6. Preparation of heterocyclic urea derivatives as kinase inhibitors useful for the treatment of hyperproliferative and other diseases; Flynn, Daniel L. and Kaufman, Michael D; publicación de solicitud de

patente estadounidense 2012/0225057 (incorporada por referencia).

7. Preparation of pyrazolylpyrimidine derivatives for use as protein kinase modulators; Casuscelli, Francesco et al; solicitud internacional PCT 2012/139930 (incorporada por referencia)

8. Preparation of substituted heteroaromatic carboxamide and urea compounds as vanilloid receptor ligands; Frank, Robert et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2012/0115903 (incorporada por referencia)

9. Preparation of pyrazole derivatives as modulators of calcium release-activated calcium channel for treatment of non-small cell lung cancer; Muthuppalaniappan, Meyyappan et al; solicitud de patente india, 2009CH02439

10. 3-methoxy pyridine amides with good insecticidal activity and their preparation; Li, Bin et al; Faming Zhuanli Shenqing, 102285963

11. Preparation of amidinoaneline derivatives with inhibitory activity to activated blood coagulation factor X; Matsumoto, Kayo et al; solicitud internacional PCT 2011/118818 (incorporada por referencia)

12. Preparation of 1-(5-tert-butyl-2-phenyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[2-fluoro-4-(1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yloxy)phenyl]urea and related

compounds as antitumor agents; Springer, Caroline et al; solicitud internacional PCT 2011/092469 (incorporada por referencia)

13. 3-(1-aminoalkyl)pyrazole- and 4,5-dihydropyrazole-5-carboxylic acids as peptide bond replacements; Jones, Raymond C. F. et al; Synlett, (2), 211-214; 2011

14. New Analogues of (E)-β-Farnesene with Insecticidal Activity and Binding Affinity to Aphid Odorant-Binding Proteins; Sun, Yufeng et al; Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59(6), 2456-2461; 2011

15. 1,2-Diamines as inhibitors of co-activator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Therrien, Eric et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(23), 6725-6732; 2009

16. Preparation of benzamide compounds as pesticides; Li, Bin et al; Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 101298451

17. Optimization of pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Huynh, Tram et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(11), 2924-2927; 2009

18. Pyrazole derivatives as LXR and FXR modulators and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases; Boren, Brant Clayton et al;

solicitud internacional PCT 2008/073825 (incorporada por referencia)

19. Preparation of N-(pyridylpyrimidinylaminophenyl) amides as protein kinase inhibitors; Chianelli, Donatella et al; solicitud internacional PCT 2008/058037 (incorporada por referencia)

20. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; solicitud internacional PCT 2008/034008 (incorporada por referencia)

21. Heterocyclic derivatives as inhibitors of protein arginine methyltransferases and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of diseases, Wahhab, Amal et al; solicitud internacional PCT 2008/104077 (incorporada por referencia)

22. Preparation of heterocyclic ureas as kinase inhibitors useful for the treatment of proliferative and inflammatory diseases; Flynn, Daniel L. et al; solicitud internacional PCT 2008/034008 (incorporada por referencia)

23. Novel N-heterocyclic phosphonates and phosphinates as glucokinase activators for treatment of Type II diabetes; Ryono, Dennis E. et al; solicitud

internacional PCT 2008/005964 (incorporada por referencia)

24. Reductive isoxazole ring opening of the anticoagulant razaxaban is the major metabolic clearance pathway in rats and dogs; Zhang, Donglu et al; Drug Metabolism and Disposition, 36(2), 303-315; 2008

25. Structure-activity relationship and pharmacokinetic profile of 5-ketopyrazole factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(2), 749-754; 2008

26. Preparation of (pyrazolecarbonylamino)benzamide derivatives as insecticides and fungicides; Li, Bin et al; solicitud internacional PCT 2008/134969 (incorporada por referencia)

27. Pyrazole inhibitors of coactivator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1); Purandare, Ashok V. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(15), 4438-4441; 2008

28. Potent Non-Nucleoside Inhibitors of the Measles Virus RNA-Dependent RNA Polymerase Complex; Sun, Aiming et al; Journal of Medicinal Chemistry, 51(13), 3731-3741; 2008

29. Design, structure-activity relationship, and pharmacokinetic profile of pyrazole-based indoline factor Xa inhibitors; Varnes, Jeffrey G. et al;

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(23), 6481-6488; 2007

30. Preparation of pyrazoles for the treatment of obesity and other CNS disorders; Bennani, Youseff L. et al; solicitud internacional PCT 2007/094962 (incorporada por referencia)

31. Preparation of ureidopyrazoles as kinase inhibitors, particularly as p38 kinase inhibitors; Bastian, Jolie Anne et al; solicitud internacional PCT 2007/053394, 10 de mayo de 2007

32. Hydrazide compound and their preparation, formulation and pesticidal use; Ikegami, Hiroshi et al; solicitud internacional PCT 2007/043677 (incorporada por referencia)

33. Trimethylsilylpyrazoles as novel inhibitors of p38 MAP kinase: A new use of silicon bioisosteres in medicinal chemistry; Barnes, Matthew J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17(2), 354-357; 2007

34. Preparation of anthranilamide derivative insecticides and acaricides; Lahm, George Philip et al; solicitud internacional PCT 2006/055922 (incorporada por referencia)

35. Preparation of amino acid derivatives as inhibitors of protein arginine methyl transferases; Purandare, Ashok

Vinayak and Chen, Zhong; solicitud internacional PCT 2006/069155 (incorporada por referencia)

36. Preparation of azole carboxamides as inhibitors of bacterial type III protein secretion systems; Li, Xiaobing et al; solicitud internacional PCT 2005/113522 (incorporada por referencia)

37. Preparation of pyrazolylbenzamides and pyrazolopyridinylbenzamides as factor Xa inhibitors for the treatment of thromboembolic disorders; Lam, Patrick Y. et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2006/0089496 (incorporada por referencia)

38. Preparation of pyrazolylcarbonyl anthranilamides as insecticides; Lahm, George Philip and Selby, Thomas Paul; solicitud internacional PCT 2005/118552 (incorporada por referencia)

39. Insecticidal anthranilic diamides: A new class of potent ryanodine receptor activators; Lahm, George P. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15(22), 4898-4906; 2005

40. Process for the preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles via [3+2] cycloaddition; Shapiro, Rafael et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2006/0069270 (incorporada por referencia)

41. Preparation of amides of pyrazolamines and anilines as

well as analogs as cytokine inhibitors for the treatment of inflammatory diseases; Boman, Erik et al; solicitud internacional PCT 2005/023761 (incorporada por referencia)

42. Discovery of 1-(3'-Aminobenzisoxazol-5'-yl)-3-trifluoromethyl-N-[2-fluoro-4-[(2'-dimethylaminomethyl)imidazol-1-yl]phenyl]-1H-pyrazole-5-carboxyamide Hydrochloride (Razaxaban), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Quan, Mimi L. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 48(6), 1729-1744; 2005

43. Preparation of N-arylheteroaryls, in particular N-phenylpiperazinyl methanones, as inhibitors of tubulin polymerization and their compositions for treatment of cancer; Le-Brun, Alain et al; solicitud internacional PCT 2004/078732 (incorporada por referencia)

44. Preparation of 1,2-azole derivatives with hypoglycemic and hypolipidemic activity; Maekawa, Tsuyoshi et al; solicitud internacional PCT 2003/099793 (incorporada por referencia)

45. Discovery of 1-(2-Aminomethylphenyl)-3-trifluoromethyl-N-[3-fluoro-2'-(aminosulfonyl)[1,1'-biphenyl)]-4-yl]-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC602), a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitor; Pruitt,

James R. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 46(25), 5298-5315; 2003

46. 1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides as potent factor Xa inhibitors. Parte 3: Design, synthesis and SAR of orally bioavailable benzamidine-P4 inhibitors; Jia, Zhaozhong J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(5), 1229-1234; 2004

47. Preparation of novel N-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamides as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L; solicitud internacional PCT 2003/047517 (incorporada por referencia)

48. Preparation of imidazolylphenylpyrazolopyridinones as factor Xa inhibitors; Quan, Mimi L. and Wexler, Ruth R; solicitud internacional PCT. 2003/047520 (incorporada por referencia)

49. Preparation of novel substituted 1H-dihydropyrazoles; Annis, Gary David et al; solicitud internacional PCT 2003/016282 (incorporada por referencia)

50. Pesticidal compositions for coating plant propagation material containing anthranilamides; Berger, Richard Alan and Flexner, John Lindsey; PCT Int. Appl. 2003/024222 (incorporada por referencia)

51. Method for controlling particular insect pests by

applying anthranilamide compounds; Lahm, George Philip et al; solicitud internacional PCT 2003/015518 (incorporada por referencia)

52. Design, synthesis and biological activity of novel non-amidine factor Xa inhibitors. Parte 1: P1 structure-activity relationships of the substituted 1-(2-Naphthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylamides; Jia, Zhaozhong J. et al; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(12), 1651-1655; 2002

53. Efficient process for the preparation of a factor Xa inhibitor; Sunkara, Hari Babu and Yang, Yali; solicitud internacional PCT 2002/024690 (incorporada por referencia), 28 de marzo de 2002

54. Preparation of pyrazolecarboxamides as inhibitors of factor Xa; Zhu, Bing-yan et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2002/0091116 (incorporada por referencia)

55. Preparation of dihydrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ones as mGluR2 antagonists for treatment of neurological disorders; Adam, Geo et al; solicitud internacional PCT 2002/083652 (incorporada por referencia)

56. Preparation of azole inhibitors of cytokine production; Bamaung, Nwe Y. et al; publicación de solicitud de patente estadounidense 2001/0044445 (incorporada por

referencia)

57. Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori Dihydroorotate Dehydrogenase; Haque, Tasir S. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 45(21), 4669-4678; 2002

58. Preparation of 1,3,5-trisubstituted pyrazoles for pharmaceutical use as factor Xa inhibitors; Zhou, Jiacheng et al; solicitud internacional PCT 2001/029006 (incorporada por referencia)

59. Discovery of 1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-[3-fluoro-2'-(methylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (DPC423), a Highly Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa; Pinto, Donald J. P. et al; Journal of Medicinal Chemistry, 44(4), 566-578; 2001

60. Preparation of novel guanidine mimics as factor Xa inhibitors; Lam, Patrick Y. et al; solicitud internacional PCT 98/57951 (incorporada por referencia)

61. Some reactions of β-aroylacrylic acid epoxide; By El-Sawy, A. A. et al; Journal of the Serbian Chemical Society, 56(10), 587-94; 1991

62. The effect of 1,3-diphenylpyrazolecarboxylic acid derivatives on the hepatic cytochrome P-450 system;

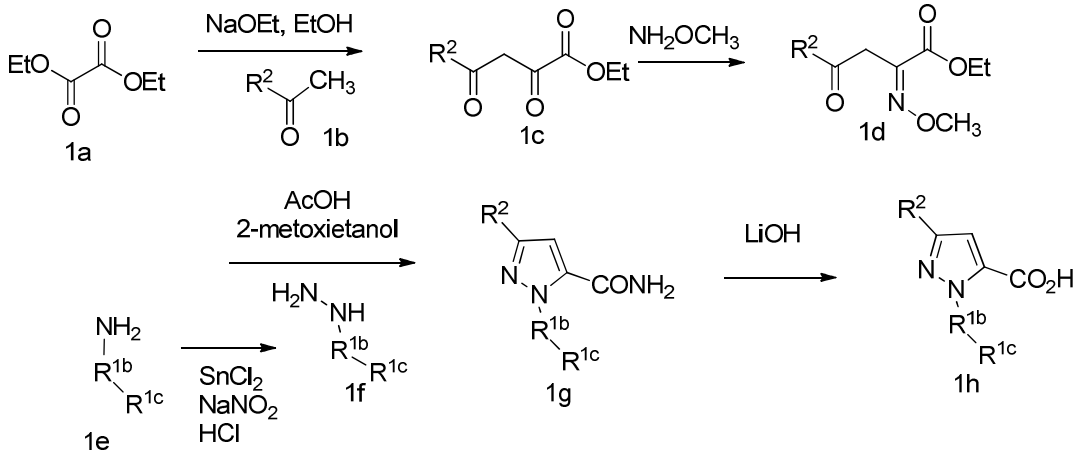
Khlopushina, T. G. et al; Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 25(11), 10-13; 1991

63. Preparation and testing of phenylpyrazolecarboxylates as plant growth regulators and protectants; Sohn, Erich et al; Ger. Offen., 3633840

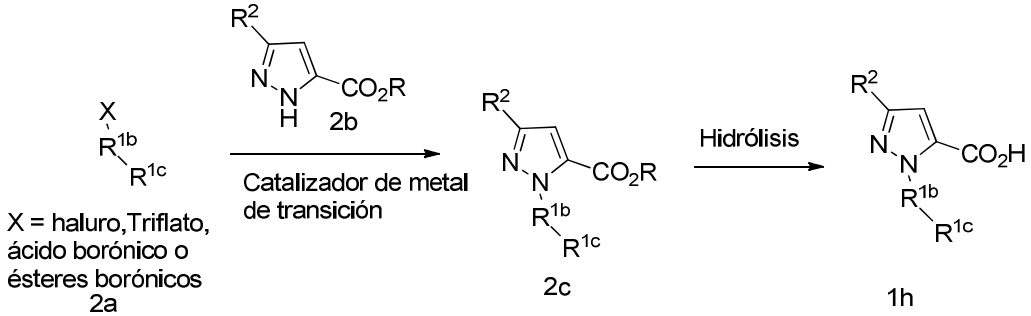
64. Action of nitrogen nucleophiles on oxiranes of β-aroylacrylic acids; Omran, S. A. et al; Egyptian Journal of Chemistry, 28(5), 399-410; 1986

65. The sequential lithiation of 1-phenylpyrazoles; Micetich, Ronald G. et al; Heterocycles, 23(4), 943-51; 1985

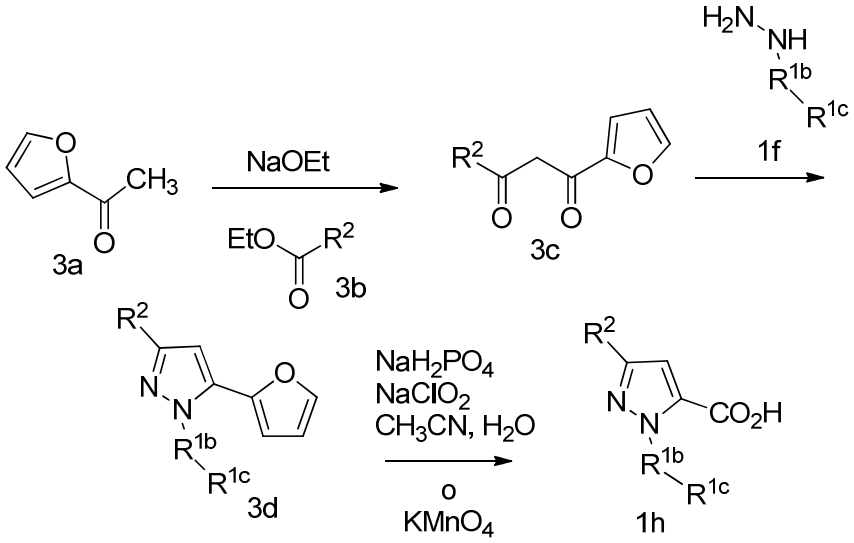
Esquema 1



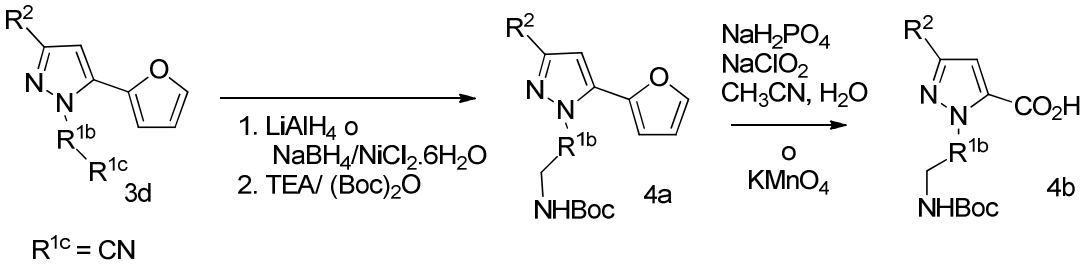
Esquema 2



Esquema 3

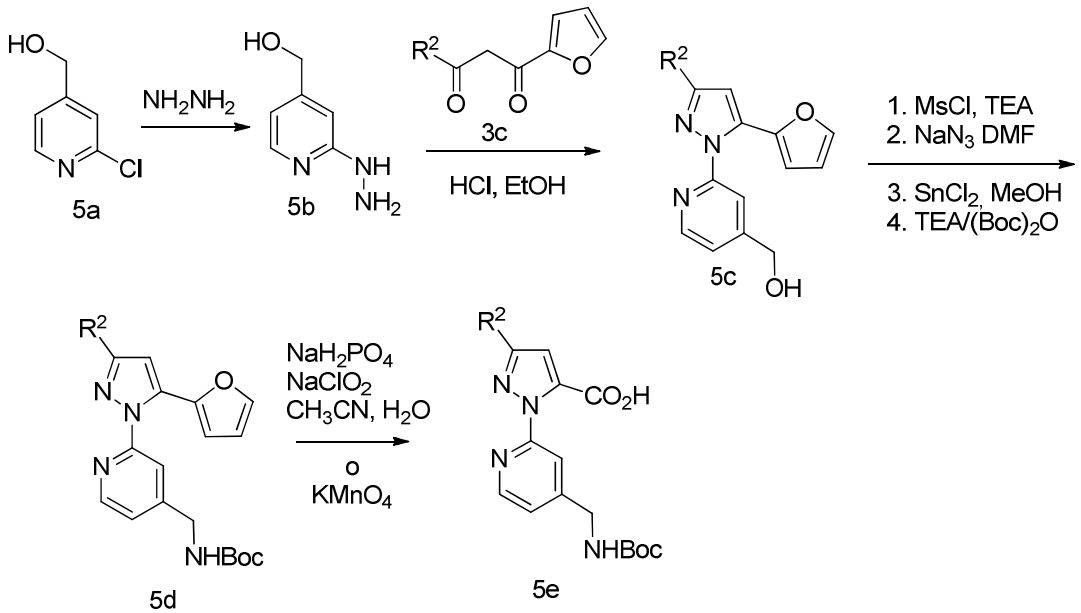


Esquema 4

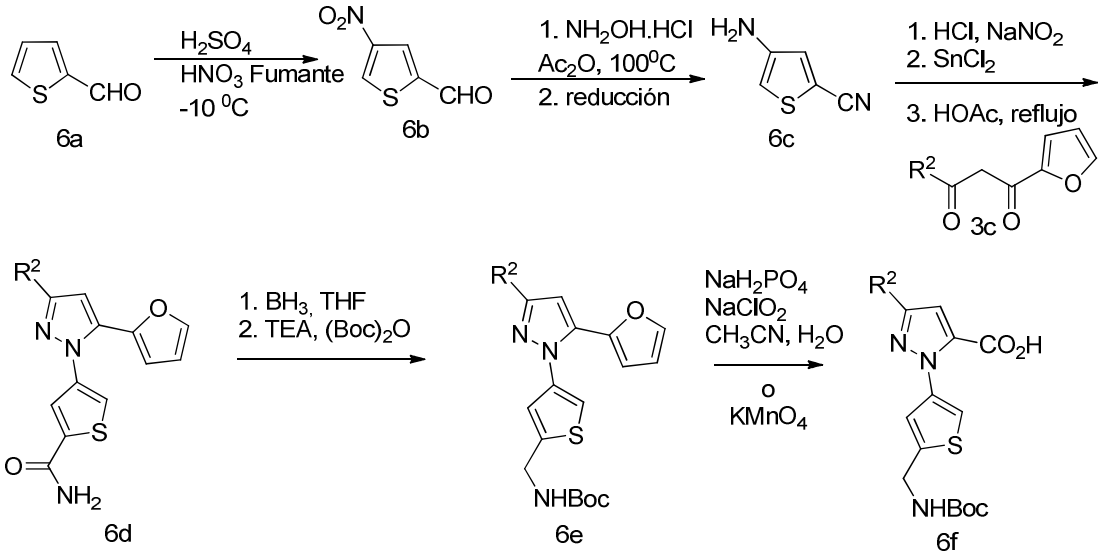


R1c = CN

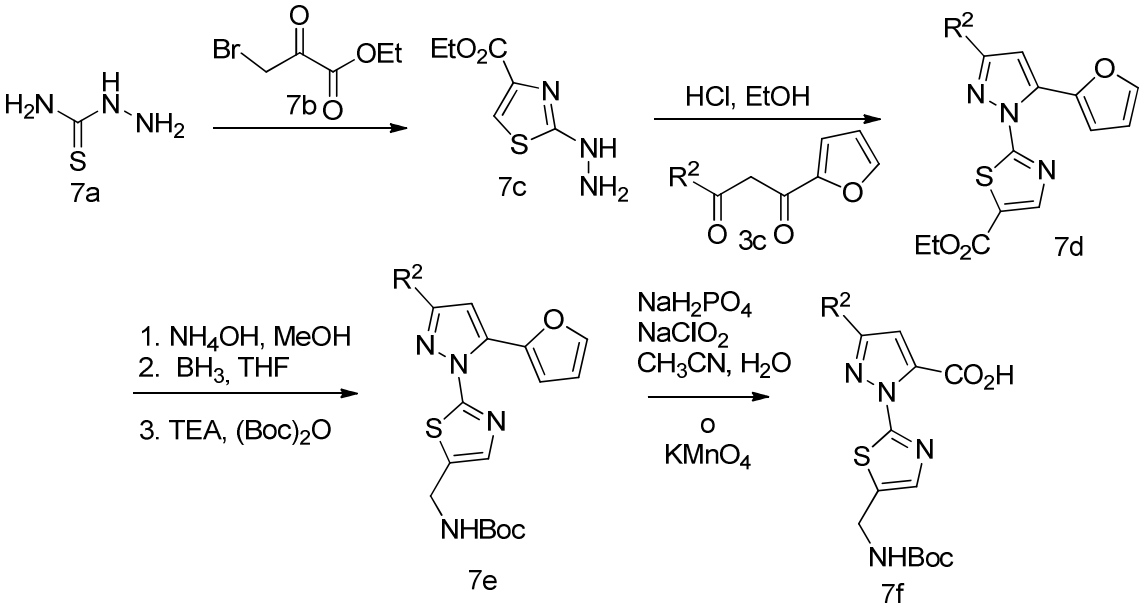
Esquema 5



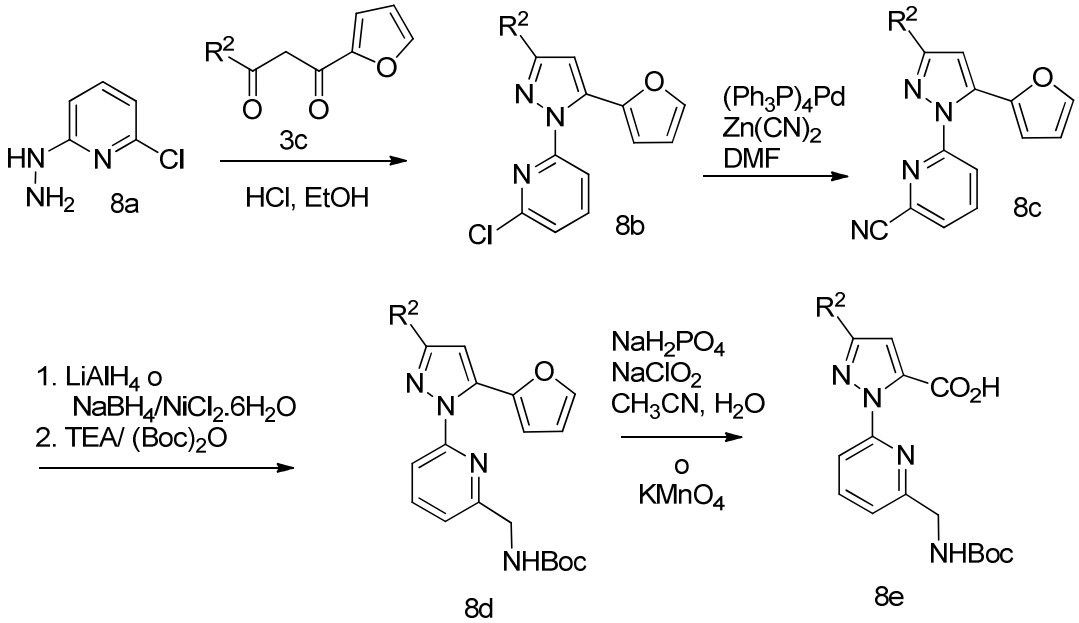
Esquema 6



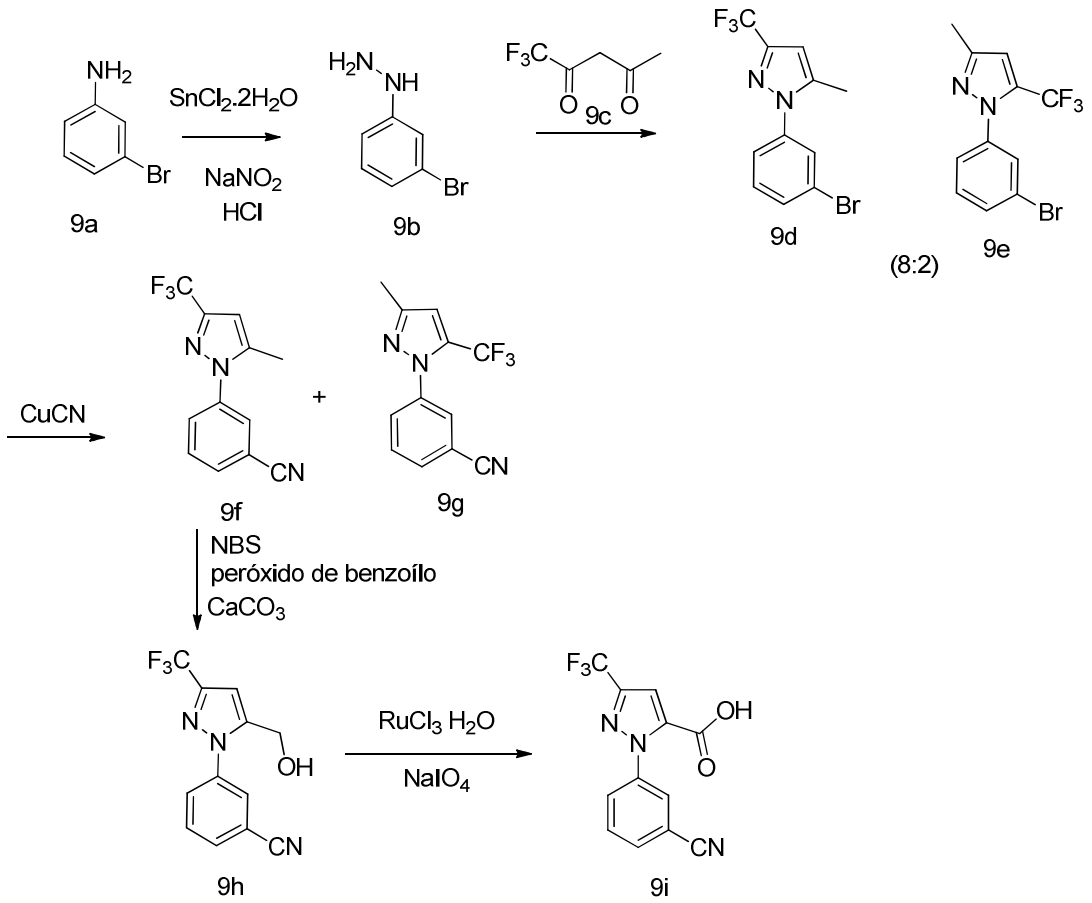
Esquema 7



Esquema 8



Esquema 9



Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9f**)

A una suspensión de 3-bromoanilina (**9a**) (30,8 ml, 283 mmol) en cloruro de hidrógeno 12 N (85 ml, 1017 mmol), se agregó lentamente una solución de nitrito de sodio (23,39 g, 339 mmol) en agua (160 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, a la mezcla se agregó cloruro de estaño (II) dihidrato (127 g, 565 mmol) disuelto previamente en cloruro de

hidrógeno 12 N (85 ml, 1017 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de 1,1,1-trifluoropentan-2,4-diona (**9c**) (39,4 ml, 325 mmol) en etanol (650 ml) se agregó a la mezcla de reacción cruda que contenía (3-bromofenil)hidrazina (**9b**), y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se retiró, y la solución acuosa se basificó con $NaHCO_3$ sólido y se diluyó con agua (300 ml), se dividió con acetato de etilo (3 x 500 ml). La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se concentró para obtener mezclas de 1-(3-bromofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**9d**) y 1-(3-bromofenil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (**9e) (**81,6 g, 94,6 % de rendimiento) como crudo. La mezcla de reacción se usó como tal en la etapa siguiente.

A una mezcla de 1-(3-bromofenil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**9d**) y 1-(3-bromofenil)-3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol (**9e)** (6,1 g, 20 mmol) en DMF (15 ml), se agregó cianuro de cobre (2,24 g, 25 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La TLC (acetato de etilo / hexanos, 20 %) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), y se secó. La mezcla cruda se purificó con una

columna flash de 80 g de gel de sílice con (acetato de etilo/hexanos, 0-50%) como eluyente para obtener

1. 3-(3-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9g**) (0,5 g, 20 % de rendimiento, punto más alto de corrida) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 – 8.02 (m, 2H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); IR (KBr) 3143, 3084, 2934, 2236, 1565, 1498, 1463, 1366, 1302, 1238, 1194, 1147, 1008, 800, 685, 507 cm-1; análisis calculado para $C_{12}H_8F_3N_3$: C, 57.37; H, 3.21; N, 16.73; encontrado: C, 57.58; H, 3.35; N, 16.83.
2. 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9f**) (1,2 g, 4,78 mmol, 48 % de rendimiento, punto más bajo de corrida) como un sólido blanco. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.40 (d, J = 0.5 Hz, 3H).IR (KBr) 3153, 3082, 2928, 2231,1588, 1488, 1434, 1379, 1252, 1189, 1126, 969, 890, 812, 701. cm-1; análisis calculado para $C_{12}H_8F_3N_3$: C, 57.37; H, 3.21; N, 16.73; encontrado: C, 57.58; H, 3.35; N, 16.83.

Etapa 2: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9h**)

A una solución de 3-(5-metil-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-1-il)benzonitrilo (**9f**) (2,66 g, 10,59 mmol) en tetracloruro de carbono (80 ml), se agregaron 1-bromopirrolidin-2,5-diona (NBS, 1,98 g, 11,12 mmol) y peróxido de benzoílo (0,077 g, 0,318 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h, se enfrió, se filtró y se concentró para obtener el bromuro crudo. El bromuro crudo se disolvió en una mezcla de dioxano (40 ml) y agua (40 ml), y se agregó carbonato de calcio (1,91 g, 19,06 mmol). La solución se calentó a 60 °C durante la noche con agitación constante. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró para retirar el solvente volátil, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se concentraron para obtener 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo crudo (**9h**). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9h**) (520 mg, 1,946 mmol, 18,38 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9 Hz,

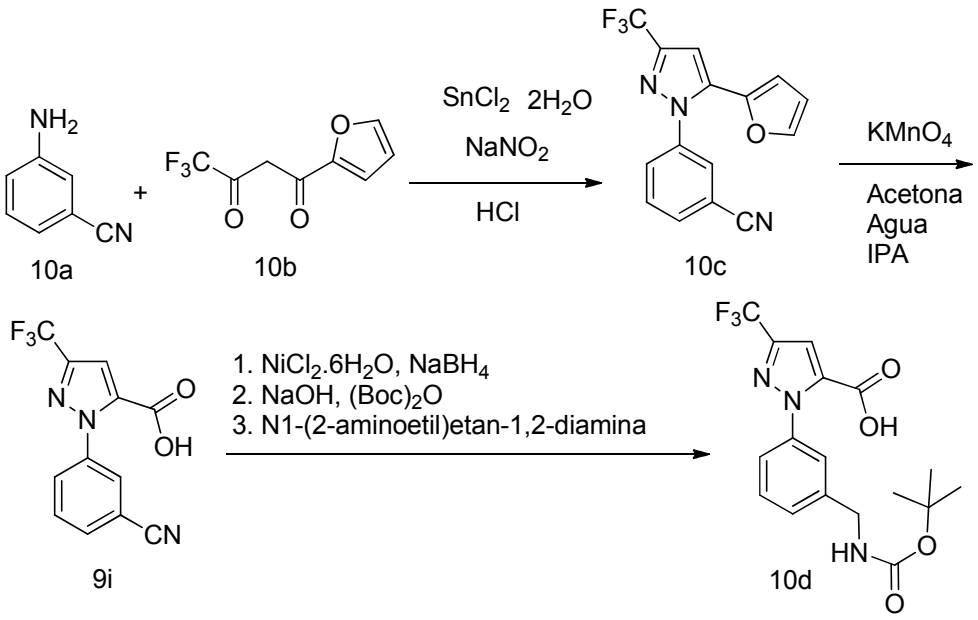
1H), 6.76 (s, 1H), 4.72 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.13 (t, J = 5.5 Hz 1H); IR(KBr) 3370, 3076, 2946, 2235,1484, 1463, 1256, 1192, 1127, 1019, 805, 691, 503 cm^{-1}; análisis calculado para $C_{12}H_8F_3N_3O$: C, 53.94; H, 3.02; N, 15.73; encontrado: C, 53.96; H, 3.07; N, 15.48

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**)

A 3-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**9h**) (20,21 g, 76 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se agregó periodato de sodio (32,4 g, 151 mmol), agua (100 ml) y cloruro de rutenio (III) hidrato (0,341 g, 1,513 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para retirar el acetonitrilo. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 N, y luego se realizaron lavados con éter (2 x 100 ml) para retirar impurezas orgánicas. La capa acuosa básica se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con éter (2 x 150 ml), la capa de éter se concentró hasta obtener aproximadamente 75 ml, luego se agregaron hexanos hasta que se observó turbidez; luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (7,48 g, 35 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

13.84 (bs, 1H), 8.22 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 8.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.96 (s); análisis calculado para: $C_{12}H_6F_3N_3O_2$: C, 51.26; H, 2.15; N, 14.94; encontrado: C, 51.19; H, 2.14; N, 14.58

Esquema 10



Preparación de ácido 1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**)

Etapa 1: Preparación de 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**10c**)

A un matraz de tres cuellos de 1,0 l que contenía una suspensión de 3-aminobenzonitrilo (5 g, 42,3 mmol) en HCl 12 N (12,70 ml, 152 mmol), se agregó lentamente a 0 °C una

solución acuosa de nitrito de sodio (3,50 g, 50,8 mmol) en agua (15 ml). La suspensión sólida se agitó durante 1 h, y a esto se agregó una solución disuelta previamente de cloruro de estaño(II) dihidrato (19,10 g, 85 mmol) en HCl 12 N (12,70 ml, 152 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h a 0-5 °C, una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (10,47 g, 50,8 mmol) en etanol (61 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío para retirar el etanol, se basificó con $NaHCO_3$ acuoso (25 g en 250 ml), se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**10c**) (8,91 g, 69,4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 2: Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**)

A una solución de 3-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**10c**) (4,15 g, 13,69 mmol) en

acetona (75 ml), se agregó una solución acuosa de permanganato de potasio (15,14 g, 96 mmol) en agua (75 ml). Esta mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con 2-propanol (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la torta sólida se lavó con una mezcla de acetona/ agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para retirar los solventes orgánicos. La acuosa se basificó con NaOH 1 N y se lavó con éter (2 x 100 ml). La capa acuosa se vertió en hielo picado, se acidificó muy cuidadosamente con HCl acuoso 2 N con agitación constante. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos (2 x 50 ml), se secó en P_2O_5 para obtener 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,68 g, 69,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.01 (s, 1H), 8.22 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95.

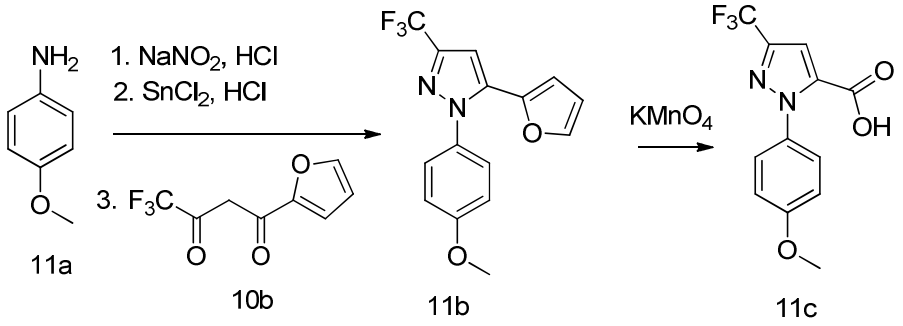
Etapa 3: Preparación de ácido 1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (100 g, 356 mmol) en metanol anhidro (1000 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (8,45 g, 35,6 mmol), y luego borohidruro de sodio (53,8 g, 1423 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 70 min manteniendo la temperatura interna entre 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. Una solución fría de NaOH (28,4 g, 711 mmol) en agua (250 ml), dicarbonato de di-ter-butilo (124 g, 569 mmol) y THF (500 ml) se agregó a 0 °C. Después de 2 h, se agregó más dicarbonato de di-ter-butilo (15,52 g, 71,1 mmol) en THF (100 ml), y la agitando continuó durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (38 ml, 356 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío. El sólido obtenido se disolvió en agua (3000 ml), y el material insoluble se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de celite. El filtrado se acidificó mediante la adición por goteo de bisulfato de potasio 1 N (2134 ml, 2134 mmol, pH ~2) durante un período de 1 h manteniendo la temperatura interna entre 0-5 °C. El sólido separado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (500 ml) y se disolvió en diclorometano (4000 ml). La capa de diclorometano se lavó con agua (1000 ml), salmuera (1000 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía

flash {2 kg de gel de sílice, que se eluyeron con CMA 80 en cloroformo (0 %, 5 % y 10 % [4000 ml cada uno], 20 %, 30 % y 40 % [2000 ml cada uno] 50 % 10.000 ml y 60 % 4000 ml)} para obtener ácido 1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (97 g, 252 mmol, 70,8 % de rendimiento) como un sólido verde claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H), 4.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.75.

Esquema 11



Preparación de ácido 1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**11c**)

Etapa 1: Preparación de 5-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**11b**)

A una suspensión de 4-metoxianilina (3,08 g, 25 mmol) en cloruro de hidrógeno (7,50 ml, 90 mmol), se agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (2,070 g, 30,0 mmol) en agua (13 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, a esta mezcla

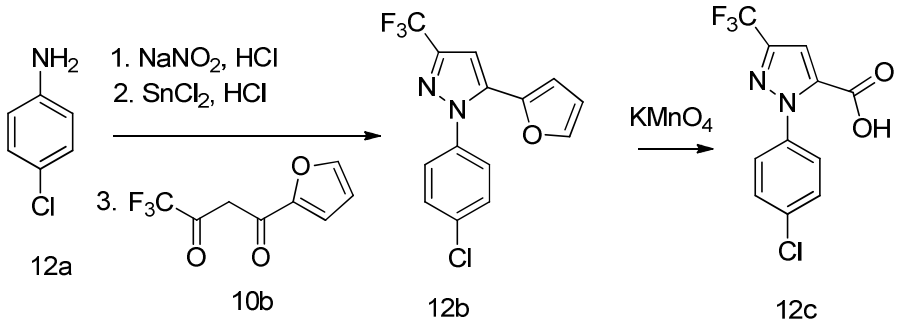
se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (11,28 g, 50,0 mmol), se disolvió previamente en cloruro de hidrógeno (7,50 ml, 90 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (5,67 g, 27,5 mmol) en etanol (52 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener 5-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**11b**) (5,93 g, 19,22 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido gris; MP (punto de fusión): 81.1 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ -60.39; MS (ES+) 309.0.

Etapa 2: Preparación de ácido 1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**11c**)

A una solución de 5-(furan-2-il)-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**11b**) (5 g, 16,22 mmol) disuelta en acetona (180 ml), se agregó una solución de $KMnO_4$ (17,94 g, 114 mmol) en agua (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con IPA (180 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con acetona y agua. El filtrado se concentró para retirar el solvente orgánico. La solución acuosa se acidificó con ácido acético a pH de 4-5 y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**11c**) (3,965 g, 13,85 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, se obtuvo una muestra analítica mediante purificación en columna de una porción pequeña del crudo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34(s, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 3.83 (s, 3H); MS (ES+) 287.0 (M+1).

Esquema 12



Preparación de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**12c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol (**12b**)

A una suspensión de 4-cloroanilina (**12a**) (3,19 g, 25 mmol) en cloruro de hidrógeno (7,50 ml, 90 mmol), se agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (2,070 g, 30,0 mmol) en agua (13 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, a esta mezcla se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (11,28 g, 50,0 mmol), se disolvió previamente en cloruro de hidrógeno (7,50 ml, 90 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (5,67 g, 27,5 mmol) en etanol (52 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó a pH = 4 usando NaOH 10 N (18 ml) y NaOH 1 N. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el etanol. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se absorbió en 100 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**12b**) (6,238 g, 19,95 mmol, 80 %

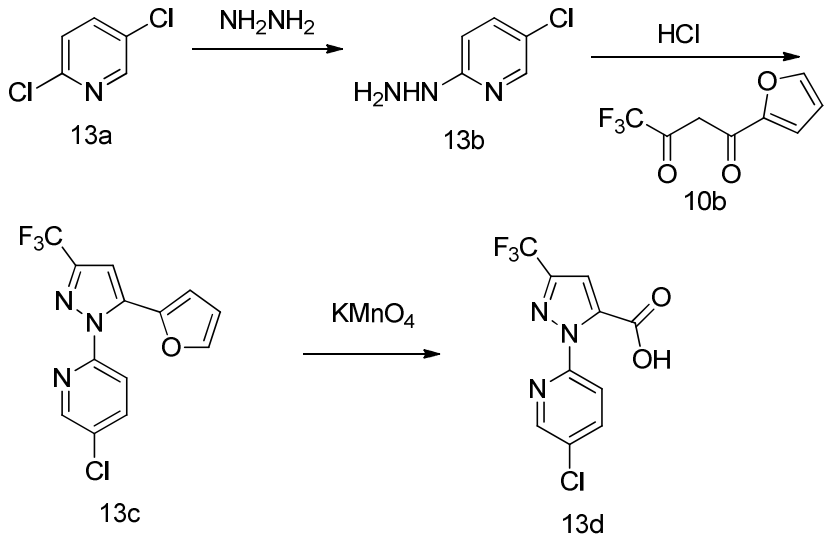
de rendimiento) como un sólido blanco; MP 62 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.31 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ -60.90; MS (ES+) 314.9 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**12c**)

A una solución de 1-(4-clorofenil)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**12b**) (6,23 g, 19,92 mmol) disuelta en acetona (200 ml), se agregó una solución de $KMnO_4$ (22,04 g, 139 mmol) en agua (220 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con IPA (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con acetona y agua. El filtrado se concentró para retirar el solvente orgánico. La solución acuosa se acidificó con ácido acético a pH de 4-5 y se extrajo con éter. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6,7 g de material crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con metanol en cloroformo) para obtener ácido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**12c**) (2,5 g, 8,60 mmol, 43,2 % de rendimiento) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.06(bs, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H); MS (ES+) 328.8 (M+K).

Esquema 13



Preparación de ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**13d**)

Etapa 1: Preparación de 5-cloro-2-hidrazinilpiridina (**13b**)

Una solución de 2,5-dicloropiridina (**13a**) (7,4 g, 50,0 mmol) e hidrato de hidrazina (101 ml, 3250 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en DCM (500 ml), se lavó con NaOH acuoso 1 N (500 ml), agua (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 5-cloro-2-hidrazinilpiridina (**13b**) (2,95 g, 20,55 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H); MS (ES+) 144.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**)

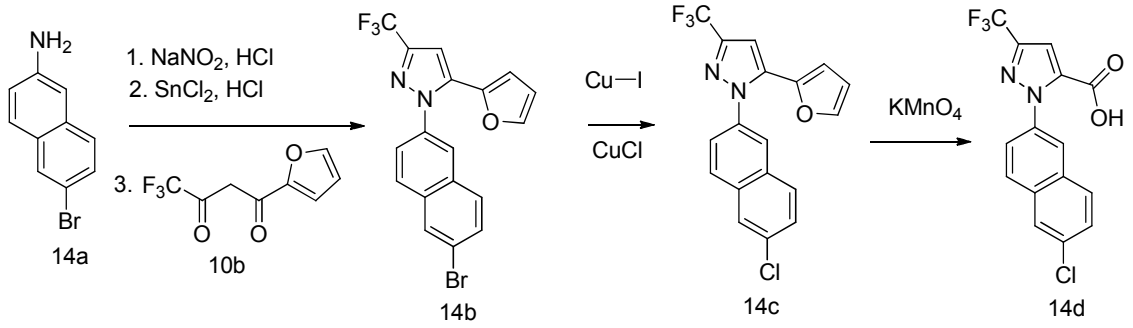
A una solución de 5-cloro-2-hidrazinilpiridina (**13b**) (717,87 mg, 5,00 mmol) en EtOH (12 ml), se agregó 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (1134 mg, 5,50 mmol), agua (3 ml) y cloruro de hidrógeno (HCl concentrado, 1,667 ml, 20,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche y se concentró al vacío para retirar el solvente orgánico. La acuosa se basificó con NaOH 1 N y luego se dividió dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**)
(795 mg, 2,53 mmol, 50,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro, ^{1}H NMR mostró una mezcla de 2 compuestos, con una relación de 2:1. MS (ES+) 314.0 (M+1), 335.9 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**13d**)

A una solución de 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**) (750 mg, 2,39 mmol) en acetona (25 ml) y agua (27,5 ml), se agregó $KMnO_4$

(2645 mg, 16,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con isopropanol (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta de filtro se lavó con 50 ml de acetona-agua (1:1). El filtrado se concentró para retirar los solventes orgánicos, y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl 1 N a pH 2-3. La solución se tornó turbia; el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con un poco de agua adicional, hexanos y se secó al vacío para obtener 5-cloro-2-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (**13c**) (345 mg, 1,183 mmol, 49,5 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67(s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56; MS (ES+) 292.0 (M+1), 313.9 (M+Na), 329.9 (M+K).

Esquema 14



Preparación de ácido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**14d**)

Etapa 1: Preparación de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14b**)

A una suspensión de 6-bromonaftalen-2-amina (**14a**) (2,6 g, 11,71 mmol) en cloruro de hidrógeno (7,02 ml, 84 mmol), se agregó lentamente una solución de nitrito de sodio (0,969 g, 14,05 mmol) en agua (12 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, a esta mezcla se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (5,28 g, 23,41 mmol) disuelto previamente en cloruro de hidrógeno (7,02 ml, 84 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (2,65 g, 12,88 mmol) en etanol (24 ml) se agregó a la mezcla y se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó a pH = 8 usando NaOH acuoso 10 N (15 ml) y $NaHCO_3$ saturado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla

de celite. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14b**) (1,3 g, 3,19 mmol, 27,3 % de rendimiento) como un semisólido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 3.5, 0.7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ -60.85; MS (ES+) 406.9, 408.8 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14c**)

A una solución de 1-(6-bromonaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14b**) (1,73 g, 4,25 mmol) en DMF (25 ml), se agregó yoduro de cobre(I) (0,809 g, 4,25 mmol), cloruro de cobre(I) (4,21 g, 42,5 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (35 ml) y se agitó durante 1 h. El sólido precipitado se recolectó mediante

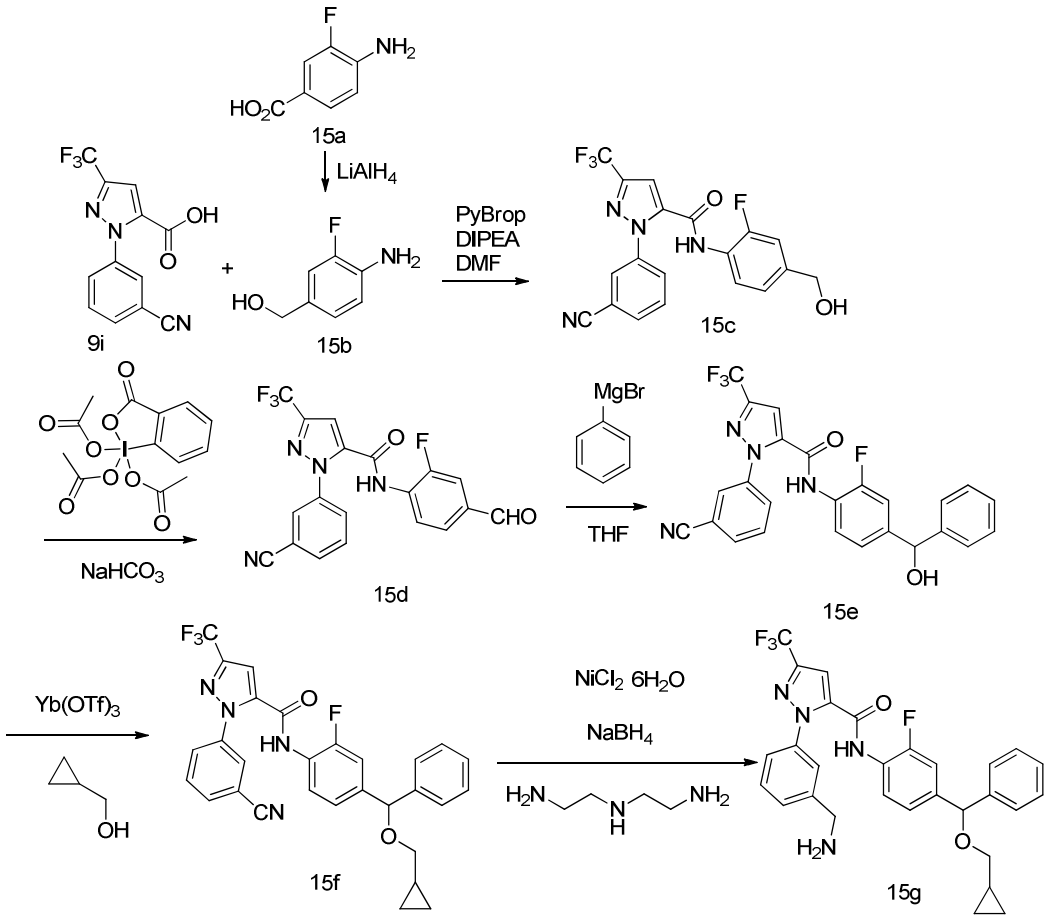
filtración, se lavó varias veces con agua y se secó al vacío para obtener 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14c**) (22 gm) contaminado con sales de cobre. El sólido se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14c**) (1,2 g, 3,31 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro después de la purificación mediante cromatografía en columna (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano); ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 8.10 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.7, 6.6, 2.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H); análisis calculado para $C_{18}H_{10}ClF_3N_2O$: C, 59.60; H, 2.78; N, 7.72; Cl, 9.77; encontrado: C, 59.34; H, 2.60; N, 7.70; Cl, 9.96

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**14d**)

A una solución de 1-(6-cloronaftalen-2-il)-5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (**14c**) (4,42 g, 12,19 mmol) en acetona (120 ml), se agregó una solución de KMnO4 (13,48 g, 85 mmol) en agua (120 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se

inactivó con isopropanol (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con acetona y agua. El filtrado se concentró al vacío para retirar los solventes orgánicos. La solución acuosa se lavó con éter, luego se acidificó con HCl acuoso 1 N a pH 4. La capa acuosa se extrajo, se dividió con acetato de etilo, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener ácido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**14d**) (0,86 g, 2,52 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.95 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 13.5, 8.9 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H); MS (ES+) 340.9 (M+1); 338.7 (M-1).

Esquema 15



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15g**)

Etapa 1: Preparación de (4-amino-3-fluorofenil)metanol (**15b**)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,835 g, 48,3 mmol) en THF (20 ml), se agregó por goteo a 0 °C una solución de ácido 4-amino-3-fluorobenzoico (5 g, 32,2 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La suspensión obtenida se filtró a través de Celite y se lavó

con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (4-amino-3-fluorofenil)metanol (**15b**) (2,2 g, 48,4 % de rendimiento) como un sólido de color tostado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.91 (dd, *J* = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 3H), 4.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); MS (ES+)142.0 (M+1); (ES-) 140.0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15c**)

Un matraz de un solo cuello de 100 ml se cargó con ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,99 g, 7,09 mmol), (4-amino-3-fluorofenil)metanol (**15b**) (1 g, 7,09 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (3,3 g, 7,09 mmol), se trató sucesivamente con N,N-dimetilformamida (42,8 ml, 553 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,17 ml, 35,4 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se

diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se lavó con salmuera (75 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15c**) (1,151 g, 2,85 mmol, 40,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; MS (ES^+): MS (ES+) 405.2 (M+1), MS (ES-) 403.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15c**) (1,106 g, 2,74 mmol) en diclorometano (20 ml), se agregó bicarbonato de sodio (1,149 g, 13,68 mmol), periodinano de Dess-Martin (1,74 g, 4,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó más periodinano de Dess-Martin (1,74 g, 4,10 mmol) a la reacción y se agitó durante 30 min. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó

hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15d**) (0,418 g, 38,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97, -120.36; MS (ES^+): MS (ES+) 425.08 (M+Na), MS (ES-) 401.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de: 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15d**) (0,4 g, 0,994 mmol) en THF (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (2,018 ml, 2,018 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml). El producto se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml, 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al

vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15e**) (0,377 g, 0,785 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido ceroso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (dt, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -121.26; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (estiramiento C-N); MS (ES^+): MS (ES+) 503.15 (M+Na), MS (ES-) 479.24 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15e**) (0,453 g, 0,943 mmol) en ciclopropilmetanol (6,77 ml, 94 mmol), se agregó trifluorometansulfonato de iterbio(III) (1,170 g, 1,886 mmol) y se calentó a 80 °C

durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se diluyó con cloroformo (2 x 50 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15f**) (0,076 g, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 2H), 0.20 - 0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -120.92; MS (ES^+): MS (ES+) 557.1 (M+1), MS (ES-) 533.1 (M-1).

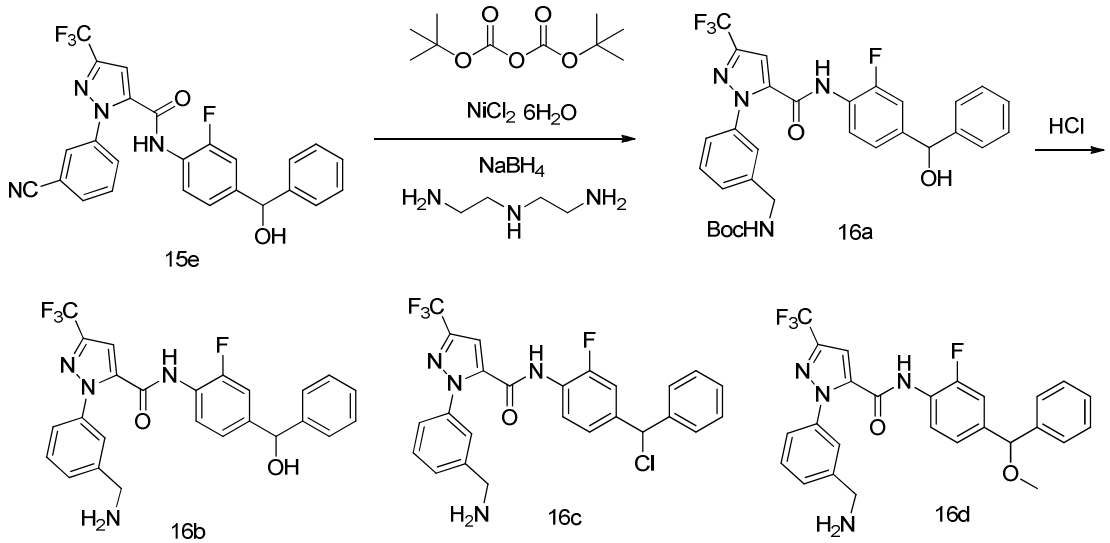
Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15f**) (0,071 g,

0,133 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a 0 °C, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,047 g, 0,199 mmol) y borohidruro de sodio (0,060 g, 1,594 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,143 ml, 1,328 mmol) y se agitó durante 30 min más. El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado (50 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15g**) (48 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 7.26 (dd, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 2H), 0.21 - 0.11 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.55 (s, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 6H), 7.27 - 7.23

(m, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.56 - 0.41 (m, 2H), 0.20 - 0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74, -121.19; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 537.2 (M-1).

Esquema 16



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**16b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**16a**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**15e**) (0,284 g, 0,59 mmol) en metanol anhidro

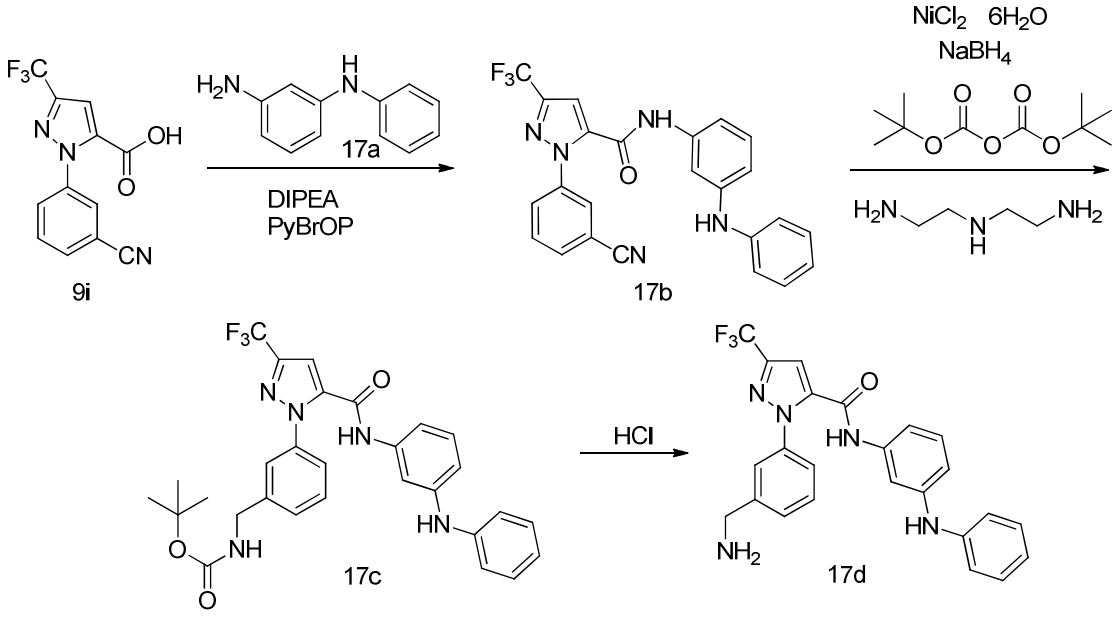
(5 ml), enfriada a 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (0,258 g, 1,182 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,035 g, 0,148 mmol). Se agregó borohidruro de sodio (0,134 g, 3,55 mmol) en porciones pequeñas a la mezcla de reacción durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. La TLC (50 % de EtOAc en hexanos) mostró que todo el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,128 ml, 1,182 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**16a**) (0,185 g, 0,316 mmol, 53,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 7.29 (dt, J = 6.3, 0.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.04 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -121.61; MS (ES+) 607.3 (M+Na); (ES-) 583.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**16b**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**16a**) (0,17 g, 0,291 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se agregó HCl concentrado (1,212 ml, 14,54 mmol) y agua (1,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**16c**) (0,040 g, 0,080 mmol, 27,6 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se contaminó con impureza de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**16d**). La elución adicional produjo 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**16b**) (0,022 g, 0,045 mmol, 15,62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (td, J = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m,

3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.07 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -121.23; MS (ES+) 485.1 (M+1); (ES-) 483.2 (M-1).

Esquema 17



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17d**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (400 mg, 1,423 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron N1-fenilbencen-1,3-diamina

(**17a**) (262 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,0 ml, 11,48 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17b**) (316 mg, 50 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.31 – 6.73 (m, 14H); MS (ES+) 448.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(fenilamino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**17c**)

Una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17b**) (200 mg, 0,447 mmol) en metanol (4 ml) se enfrió con hielo/agua y se trató con dicarbonato de di-ter-butilo (296 mg, 1,341 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (21,85 mg, 0,092 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (104 mg, 2,68 mmol) durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla

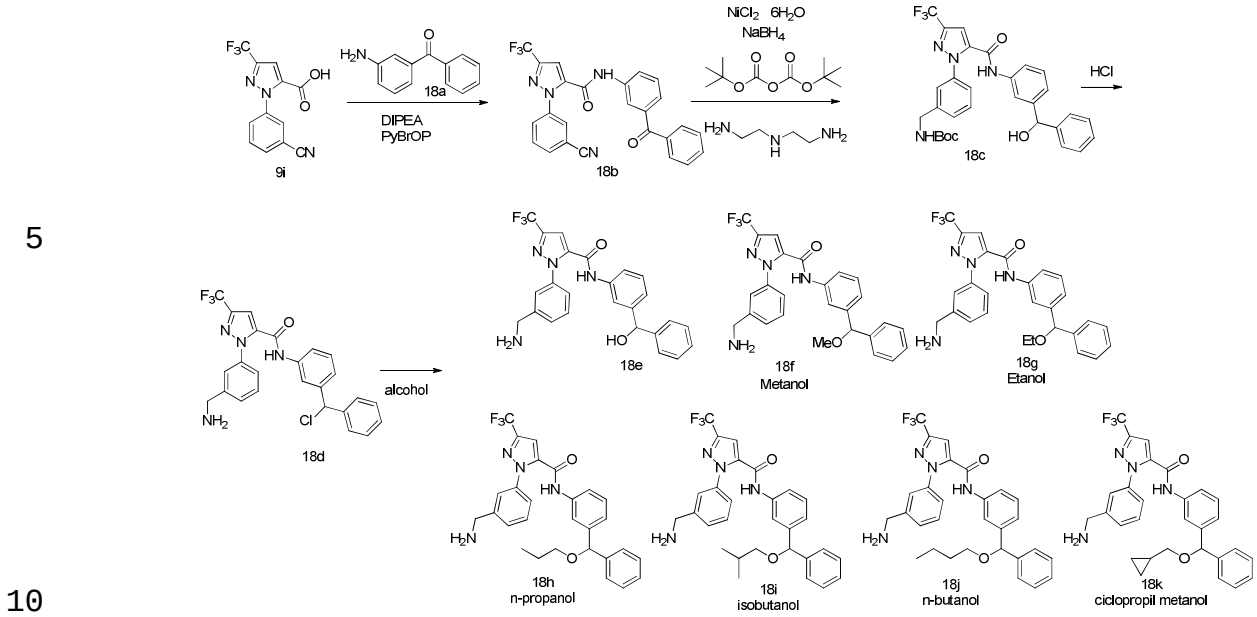
de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,104 ml, 0,952 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((3-(fenilamino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**17c**) (160 mg, 65 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 – 6.51 (m, 14H), 4.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 552.4 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17d**)

Una solución de ter-butil 3-(5-((3-(fenilamino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**17c**) (127 mg, 0,230 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se trató por goteo con cloruro de hidrógeno (2,4 ml, 9,60 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), luego se agitó a temperatura

ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. La parte insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**17d**) (23 mg, 22 %) como un sólido blanco, mp: 73.8 ^{o}C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 3.78 (s, 2H);^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70; MS (ES+) 452.3 (M+1).

Esquema 18



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18f**)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18g**)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18h**)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(isobutoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18i**)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(butoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**18j**)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18k**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (5,42 g, 19,27 mmol) en DMF (100 ml), se agregaron 3-aminobenzofenona (**18a**) (3,8 g, 19,27 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (27 ml, 155 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (9,24 g, 19,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 39 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (600 ml), se lavó con agua (2 x 300 ml), salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18b**) (5,633 g, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.19 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 3H), 7.93 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 –

7.67 (m, 6H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.50 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98; MS (ES+) 461.162 (M+1), 483.134 (M+Na)

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**)

A una solución agitada de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18b**) (4,704 g, 10,22 mmol) en metanol anhidro (100 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (6,76 g, 30,7 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,5 g, 2,103 mmol), y luego borohidruro de sodio (2,367 g, 61,3 mmol) en porciones durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,3 ml, 21,08 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (2,71 g, 46,8 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.62 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 7H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 ; MS (ES+) 589.3 (M+1), (ES-) 565.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (65 mg, 0,115 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,2 ml, 4,80 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se decantó. El residuo se trituró con hexanos, se decantó para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) como un sólido blanco.

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18f**)

A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) en cloroformo/metanol (40 ml/15 ml), se agregaron 2 g de gel de sílice, y se concentró al vacío para obtener una suspensión que se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18f**) (26 mg, 47 %) como un sólido blanco, mp: 89,5 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 5H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.26 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74 .MS (ES+) 481.3(M+1)

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (193 mg, 0,341 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (3,60 ml, 14,39 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), luego se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se decantó, y el residuo obtenido se lavó

con hexanos con decantación. Al residuo de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) disuelto en cloroformo/etanol (40 ml/15 ml), se agregaron 2 g de gel de sílice, y se concentró al vacío para obtener una suspensión que se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18g**) como un sólido blanco (24 mg, 14%); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 .MS (ES+) 495.3 (M+1).

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18h**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,5 ml, 6 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se

diluyó con hexanos, se decantó, y el residuo obtenido se lavó con hexanos con decantación. Al residuo de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) disuelto en cloroformo/1-propanol (40 ml/15 ml), se agregaron 2 g de gel de sílice, y se concentró al vacío para obtener una suspensión que se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18h**) (31 mg, 43 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 6H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.47 – 3.39 (m, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.57 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (dt, J = 4.5, 2.4 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 7H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.40 (td, J = 6.4, 1.0 Hz, 2H), 1.64 (dtd, J = 13.8, 7.4, 6.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol- d_4) δ -63.73; MS (ES+): 509.3 (M+1); (ES-) 507.3 (M-1).

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

(isobutoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18i**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,5 ml, 6 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se decantó, y el residuo obtenido se lavó con hexanos con decantación. Al residuo de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) disuelto en cloroformo/iso-butanol (40 ml/15 ml), se agregaron 2 g de gel de sílice, y se concentró al vacío para obtener una suspensión que se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(isobutoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18i**) (14 mg, 19 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 6.4 Hz, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 1.87 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.88

(dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71 .; MS (ES+) 523.3 (M+1); (ES-) 521.4 (M-1).

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(butoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18j**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (80 mg, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,5 ml, 6 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se decantó, y el residuo obtenido se lavó con hexanos con decantación. Al residuo de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(cloro(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18d**) disuelto en cloroformo/1-butanol (40 ml/15 ml), se agregaron 2 g de gel de sílice y se concentró al vacío para obtener una suspensión que se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(butoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18j**) (14 mg, 19 %) como un semisólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 7H), 7.12 (d, J =

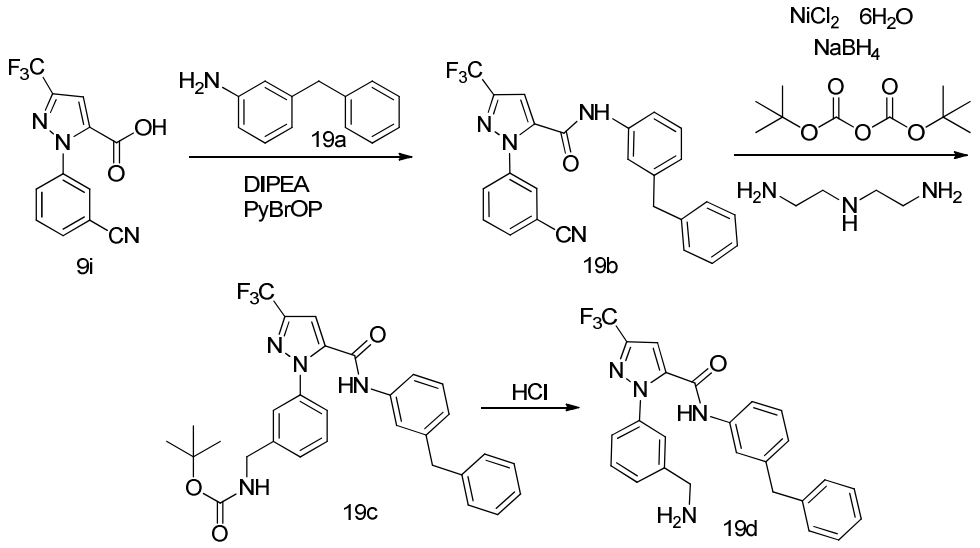
8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 1.54 (dq, J = 8.3, 6.3 Hz, 2H), 1.36 (dq, J = 9.4, 7.2 Hz, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 .MS (ES+): 523.4 (M + 1).

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18k**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (1 g, 1,765 mmol) en 1,4-dioxano (90 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (19,00 ml, 76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con hexanos. La solución orgánica se decantó, y el residuo se lavó con hexanos. El residuo se disolvió en cloroformo/ciclopropanmetanol (120 ml/7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 68 h. Se agregó gel de sílice (3 gm) a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró al vacío hasta secarse. La suspensión se purificó dos veces mediante cromatografía en columna combiflash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/CMA80) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**18k**) (124 mg, 13,5 %) como un

sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 4H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 2H), 1.14 – 0.97 (m, 1H), 0.50 – 0.42 (m, 2H), 0.19 – 0.10 (m, 2H); 19F NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ -60.73; MS (ES+) 521.3 (M+1).

Esquema 19



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-bencilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19d**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-bencilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (400 mg, 1,423 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron 3-bencilanilina (**19a**) (261 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,0 ml,

11,48 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener N-(3-bencilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19b**) (330 mg) como una goma amarilla, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 469.3 (M+23).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-bencilfenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**19c**)

A una solución de N-(3-bencilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19b**) (200 mg, 0,448 mmol) en metanol (4 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (296 mg, 1,344 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (22,00 mg, 0,093 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (104 mg, 2,69 mmol) en porciones durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,100 ml, 0,914 mmol), se

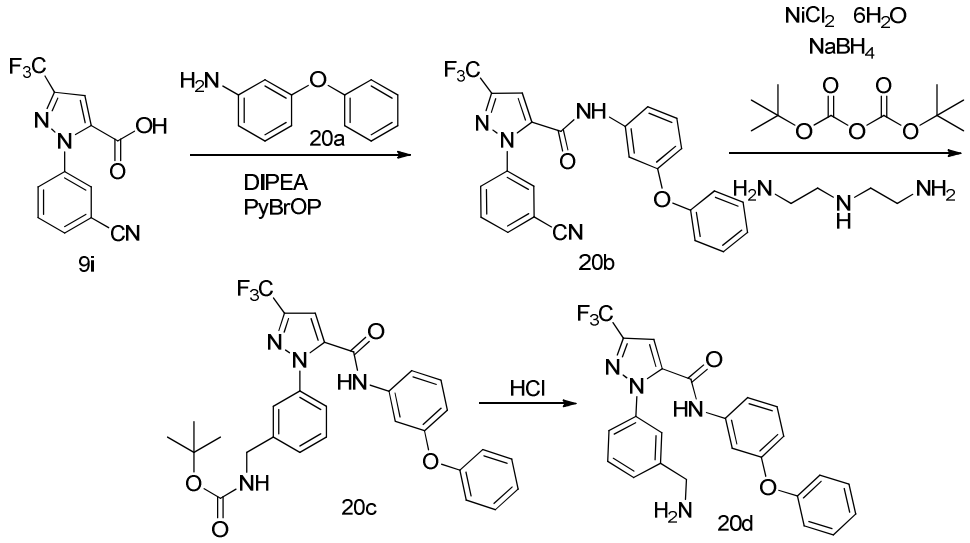
agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El producto crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-bencilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**19c**) (121 mg, 26 % durante dos etapas) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.72 – 6.87 (m, 15H), 4.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 473.4 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-bencilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-bencilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**19c**) (105 mg, 0,191 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (2,0 ml, 8,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. La parte

insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-bencilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**19d**) (33 mg, 38 %) como un sólido blancuzco; MP 69,9 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 6H), 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES+) 451.3 (M+1)

Esquema 20



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20d**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (400 mg, 1,423 mmol) en DMF (10 ml), se agregó 3-fenoxianilina (**20a**) (263 mg, 1,423 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,0 ml, 11,48 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 682 mg, 1,434 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20b**) (296 mg, 46 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 2H), 7.51 – 7.27 (m, 5H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.83 – 6.78 (m, 1H); MS (ES+) 471.2 (M+23).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-fenoxifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**20c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20b**) (200 mg, 0,446 mmol) en metanol (4 ml), enfriada con hielo/agua, se

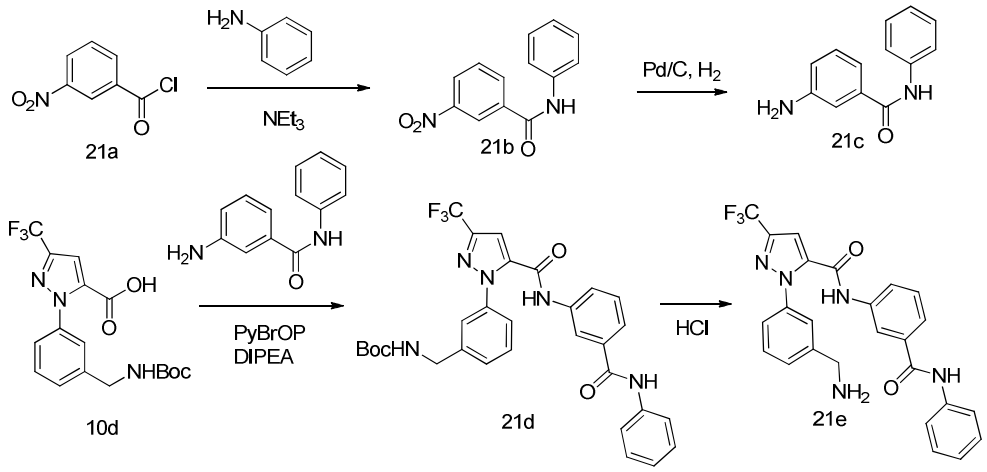
agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (295 mg, 1,338 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (22,00 mg, 0,093 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (103 mg, 2,68 mmol) en porciones durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,100 ml, 0,912 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-fenoxifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**20c**) (173 mg, 70 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 – 6.75 (m, 14H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 475.4 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-

fenoxifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**20c**) (115 mg, 0,208 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (2,2 ml, 8,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. La parte insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**20d**) (70 mg, 74 %) como un sólido blancuzco; MP 89,0 ^{o}C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 6H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.95 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES+) 453.3 (M+1).

Esquema 21



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**21e**)

Etapa 1: Preparación de 3-nitro-N-fenilbenzamida (**21b**)

A una solución de anilina (2,94 ml, 32,2 mmol) en acetato de etilo (30 ml) a temperatura ambiente, se agregó trietilamina (5,39 ml, 38,7 mmol), y luego una solución de cloruro de 3-nitrobenzoílo (5,98 g, 32,2 mmol) en acetato de etilo (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con agua (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-nitro-N-fenilbenzamida (**21b**) (2,93 g,

12,1 mmol, 37,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.79 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dddd, J = 12.0, 7.8, 2.1, 1.1 Hz, 2H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 1H).

Etapa 2: Preparación de 3-amino-N-fenilbenzamida (**21c**)

A una suspensión de paladio sobre carbón (5 %) (0,149 g, 1,404 mmol) en etanol (120 ml), se agregó 3-nitro-N-fenilbenzamida (3,4 g, 14,04 mmol) y se hidrogenó a 45 psi en un aparato de Parr durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se secó para obtener el compuesto 3-amino-N-fenilbenzamida (**21c**) (2,872 g, 13,53 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido incoloro; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.43 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 6.75 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H, D2O intercambiable).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(fenilcarbamoil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**21d**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,1 g, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se agregaron 3-amino-N-

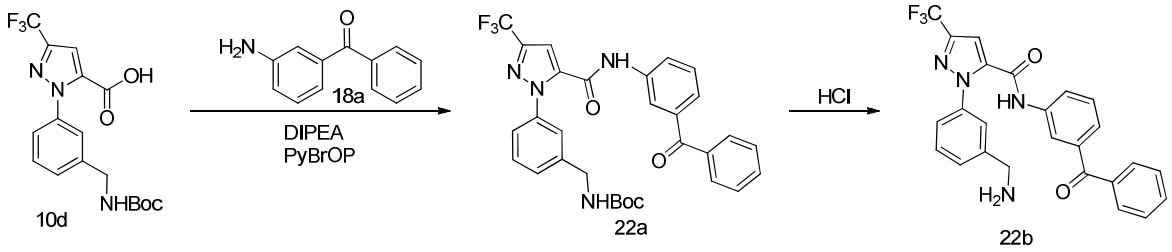
fenilbenzamida (0,066 g, 0,311 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,362 ml, 2,076 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 0,133 g, 0,285 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(fenilcarbamoil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**21d**) (77 mg, 0,133 mmol, 51,2 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 8H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 580.3 (M+1), 602.3 (M+23), (ES-) 578.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**21e**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(fenilcarbamoil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-1-il)bencilcarbamato (**21d**) (50 mg, 0,086 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,052 ml, 1,725 mmol), y la reacción se agitó durante la noche. Se agregaron 20 eq. de HCl adicionales, y se agitó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó al vacío durante la noche, se suspendió en éter (25 ml), se calentó a reflujo durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido separado se recolectó mediante filtración, se secó para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida diclorhidrato (**21e**) (45 mg, 0,081 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.34 (s, 3H, D2O intercambiable), 8.23 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 5H), 7.65 – 7.47 (m, 4H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 4.14 (s, 2H); MS (ES+) 480.2 (M+1); (ES-) 478.2 (M-1), 514.12 (M+35); análisis calculado para $C_{25}H_{20}F_3N_5O_2(HCl)_2$: C, 54.43; H, 4.02; N, 12.72; C encontrado, 54.59; H, 4.55; N, 12.52.

Esquema 22



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**22b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-benzoilfenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**22a**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (200 mg, 0,519 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron (3-aminofenil)(fenil)metanona (**18a**) (102 mg, 0,518 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,730 ml, 4,19 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 248 mg, 0,522 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100, 75 ml), salmuera (100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**22a**) (182 mg, 62 %) como una

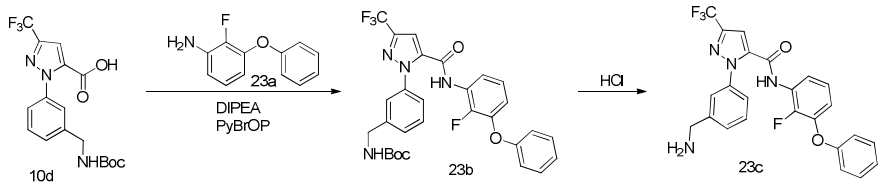
goma de color amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.28 (m, 13H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) 587.3 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**22b**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**22a**) (0,15 g, 0,266 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (2,80 ml, 11,21 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. El sólido amarillo claro se purificó mediante cromatografía en columna flash en 2 x 4 g de [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-benzoilfenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**22b**) (75 mg, 61 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.04 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.41

(m, 2H), 7.33 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75; MS (ES+) 465.2 (M+1).

Esquema 23



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**23c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-3-fenoxifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**23b**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (200 mg, 0,519 mmol) en DMF (5 ml), se agregó 2-fluoro-3-fenoxianilina (**23a**) (105 mg, 0,519 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,730 ml, 4,19 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 249 mg, 0,523 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (750 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante

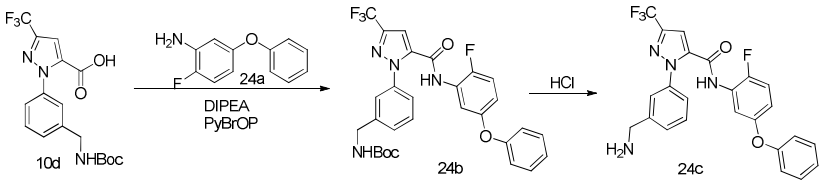
cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-benzoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**23b**) (72 mg, 24 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 – 6.72 (m, 13H), 3.78 (s, 2H); MS (ES+): 593.2 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**23c**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(2-fluoro-3-fenoxifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**23b**) (70 mg, 0,123 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,3 ml, 5,2 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. El sólido amarillo claro se purificó mediante cromatografía en columna flash en [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**23c**) (32 mg, 55 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 3.78 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6)

δ -60.76 , -139.25; MS (ES+), 471.2 (M+1).

Esquema 24



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**24c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-fenoxifenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**24b**)

Una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (152 mg, 0,394 mmol) en DMF (3,5 ml) se trató con 2-fluoro-5-fenoxianilina (**24a**) (80 mg, 0,394 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,550 ml, 3,16 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 189 mg, 0,398 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó

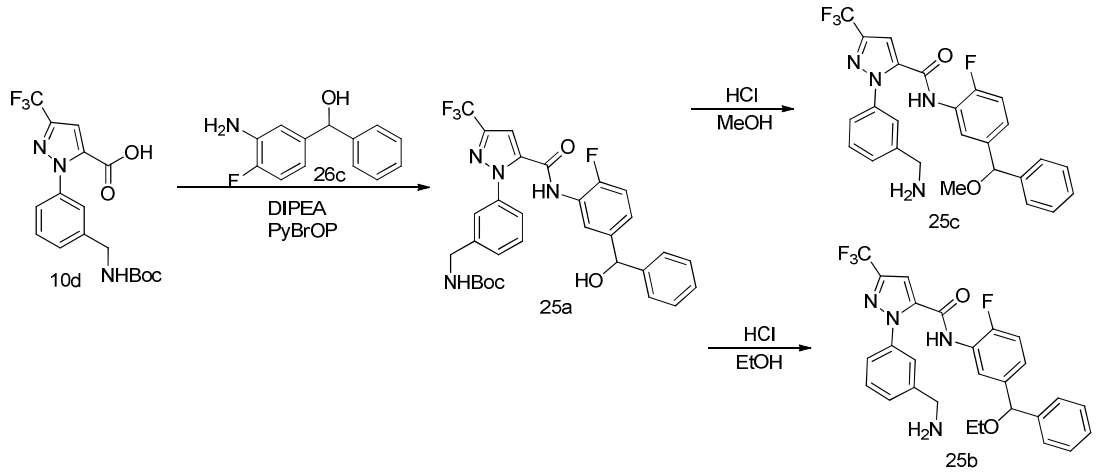
con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(2-fluoro-5-fenoxifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**24b**) (57 mg, 25 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 – 6.86 (m, 13H), 4.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); (ES+) 593.3 (M+23)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**24c**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(2-fluoro-5-fenoxifenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**24b**) (55 mg, 0,096 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,0 ml, 4,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-fenoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**24c**) (20 mg, 44 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 7H), 7.15 (tt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 3.95 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz,

DMSO-d_6) δ -60.80 , -127.85 ; MS (ES+) 471.2 (M+1); (ES-) 469.1 (M-1)

Esquema 25



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(etoxi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25b**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**25a**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (284 mg, 0,737 mmol) en DMF (6,5 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**) (160 mg, 0,737 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,05

ml, 6,03 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 353 mg, 0,742 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (60 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**25a**) (196 mg, 46 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.64 – 7.14 (m, 14H), 6.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+) 607.3 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(etoxi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25b**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25c**)

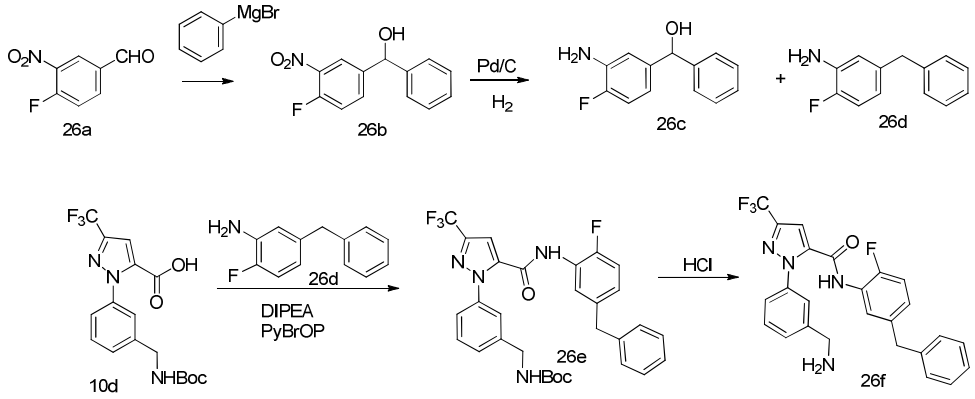
A una solución de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**25a**) (0,18 g, 0,308 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (3,2 ml, 12,81 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a

temperatura ambiente durante 26 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos (~80 ml) y se decantó para obtener un aceite amarillo. Parte del aceite amarillo insoluble se disolvió en etanol y se convirtió en una suspensión de gel de sílice. La suspensión se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(etoxi(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25b**) (61 mg, 39 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.54 (d, J = 18.4 Hz, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (M, 5H), 7.27 – 7.22 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76 , -122.95; MS (ES+) 513.3 (M+1); (ES-) 511.2 (M-1).

Otra parte del aceite amarillo insoluble se disolvió en metanol y se convirtió en gel de sílice. La suspensión se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(metoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**25c**) (11 mg, 7,2 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.29 – 7.21 (m,

4H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.25 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77 , -122.99; MS (ES+) 499.3 (M+1); (ES-) 497.3 (M-1); 533.3 (M+Cl).

Esquema 26



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-bencil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**26f**)

Etapa 1: Preparación de (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**26b**)

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (**26a**) (4 g, 23,65 mmol) en THF (60 ml), enfriada hasta 0 ^{o}C, se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (48,0 ml, 48,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl acuoso saturado (240 ml), se extrajo con acetato de etilo (300 ml, 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**26b**) (3,265 g, 56 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 – 6.51 (m, 14H), 4.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 270.1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**) y 5-bencil-2-fluoroanilina (**26d**)

A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**26b**) (2 g, 8,09 mmol) en etanol (70 ml) y acetato de etilo (35 ml), se agregó 10 % de Pd/C (0,440 g, 0,413 mmol), luego se hidrogenó (~50 Psi) durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (~0,2 ml) y HCl 4 N (acuoso, ~ 0,2 ml) a pH = ~5. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener

1. (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**) (175 mg, 10 %) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 – 7.14 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.3, 4.6, 2.2, 0.6 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 3.9

Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.89; MS (ES+): 218.2 (M+1).

2. 5-bencil-2-fluoroanilina (**26d**) (1,084 g, 67 %) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 – 7.11 (m, 5H), 6.86 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 8.2, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.76 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139.01; MS (ES+): 202.1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-bencil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**26e**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (303 mg, 0,786 mmol) en DMF (7 ml), se agregaron 5-bencil-2-fluoroanilina (**26d**) (158 mg, 0,786 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,1 ml, 6,31 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 377 mg, 0,793 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (60 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] para obtener ter-

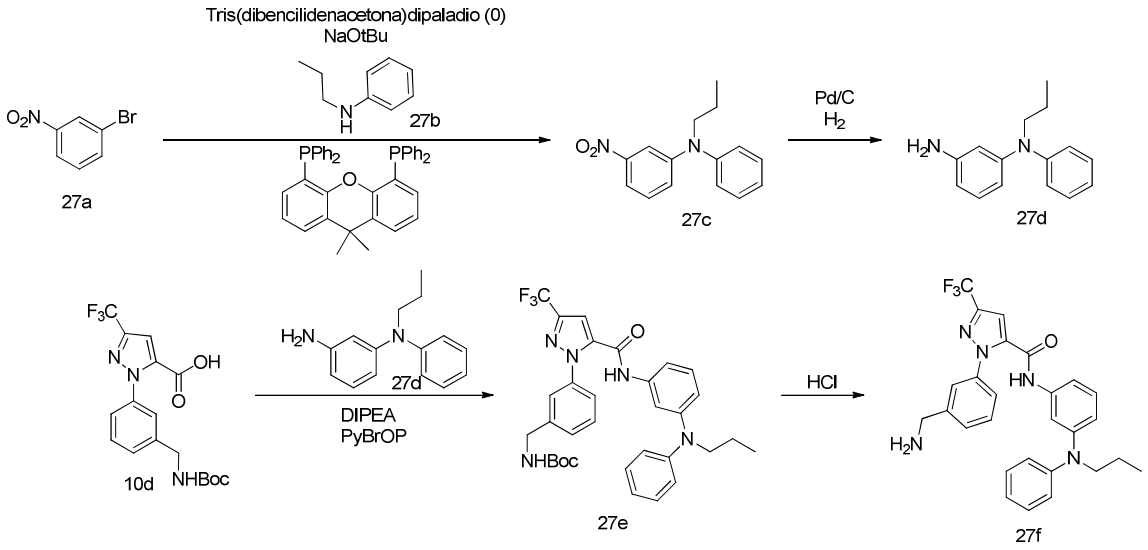
butil 3-(5-(5-bencil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**26e**)(228 mg) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 591.3 (M+23);

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-bencil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**26f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-bencil-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**26e**) (0,202 g, 0,355 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (3,7 ml, 14,78 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, y el sólido amarillo obtenido se recolectó mediante filtración. El sólido amarillo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-bencil-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**26f**) (99 mg) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 4H), 7.13 (ddt, J = 8.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.78 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75 , -125.06; MS (ES+) 469.3 (M+1); (ES-) 467.2 (M-

1).

Esquema 27



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**27f**)

Etapa 1: Preparación de 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**27c**)

A una solución de 1-bromo-3-nitrobenceno (**27a**) (3 g, 14,85 mmol) y N-propilanilina (**27b**) (2,41 g, 17,82 mmol) en tolueno (15 ml), se agregaron 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,142 g, 11,88 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,859 g, 1,485 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,408 g, 0,446 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (75 ml), se

extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**27c**) (2,931 g, 11,44 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite marrón-amarillo. El producto aislado no era muy puro pero sí lo suficientemente bueno para usarse como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 257.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**27d**)

A una solución de 3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**27c**) (2,9 g, 11,31 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio (10 % de Pd sobre carbón, 0,241 g). La mezcla se hidrogenó durante 2 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**27d**) (1,195 g, 5,28 mmol, 46,7 % de rendimiento) como un aceite verde oscuro; MS (ES+) 227.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(fenil(propil)amino)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-1-il)bencilcarbamato (**27e**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,19 g, 0,493 mmol) en DMF (3 ml), se agregaron N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**27d**) (0,134 g, 0,592 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,687 ml, 3,94 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 0,253 g, 0,542 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y se concentró al vacío hasta secarse. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50, 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener ter-butil 3-(5-(3-(fenil(propil)amino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**27e**) (0,199 g, 0,335 mmol, 68,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 616.3 (M+Na), (ES-) 592.3 (M-1).

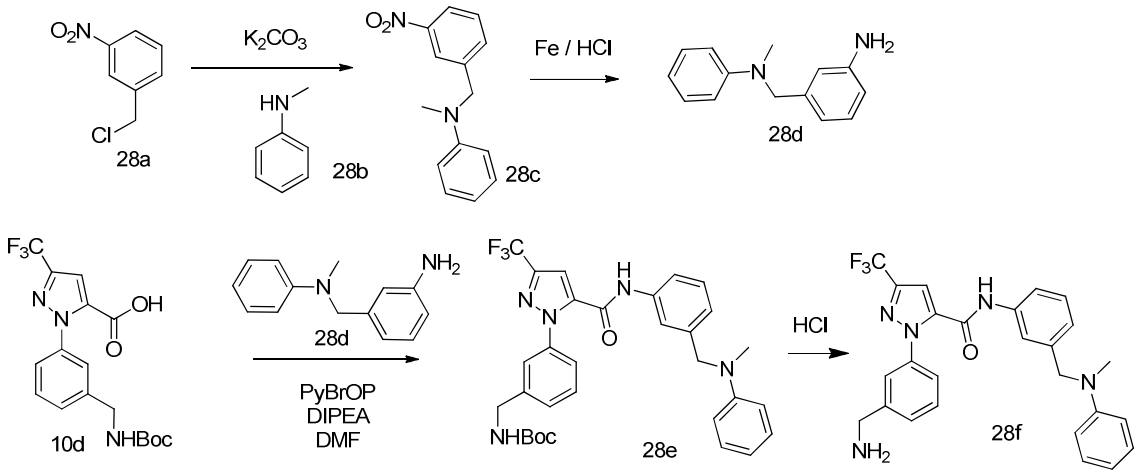
Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**27f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-

(fenil(propil)amino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**27e**) (0,183 g, 0,308 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 4,32 ml, 17,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**27f**) (0,086 g, 0,174 mmol, 56,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.53 (s, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.05 – 6.93 (m, 3H), 6.71– 6.67 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 1.57 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H); **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 ; MS (ES+) 494.3 (M+1), (ES-) 492.2 (M-1), 528.2 (M+Cl).

Esquema 28



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**28f**)

Etapa 1: Preparación de N-metil-N-(3-nitrobencil)anilina (**28c**)

A una solución de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (**28a**) (4 g, 23,31 mmol) en DMF (50 ml), se agregó N-metilanilina (**28b**) (2,53 ml, 23,31 mmol), y luego carbonato de potasio (20,94 g, 152 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 gm de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para

obtener N-metil-N-(3-nitrobencil)anilina (**28c**) que era lo suficientemente pura para usarse en la siguiente etapa; MS (ES+) 243.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-aminobencil)-N-metilanilina (**28d**)

A una solución agitada de N-metil-N-(3-nitrobencil)anilina (**28c**) (1,5 g, 6,19 mmol) en ácido acético (20 ml), se agregó hierro en polvo (1,729 g, 31,0 mmol), se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash para obtener N-(3-aminobencil)-N-metilanilina (**28d**) (533 mg, 2,51 mmol, 40,6 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 – 7.06 (m, 2H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 6.58 (tt, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.49 – 6.36 (m, 3H), 5.46 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.39 (s, 2H), 2.98 (s, 3H); MS (ES+) 213.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**28e**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (193 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml), se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,697 ml, 4,00 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,697 ml, 4,00 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 256 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-((3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**28e**) (110 mg, 0,190 mmol, 37,9 % de rendimiento) como un material pegajoso incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.59 – 7.45 (m, 4H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (d, J =

6.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) 580.4 (M+1), 602.4 (M+23), (ES-) 578.4 (M-1)

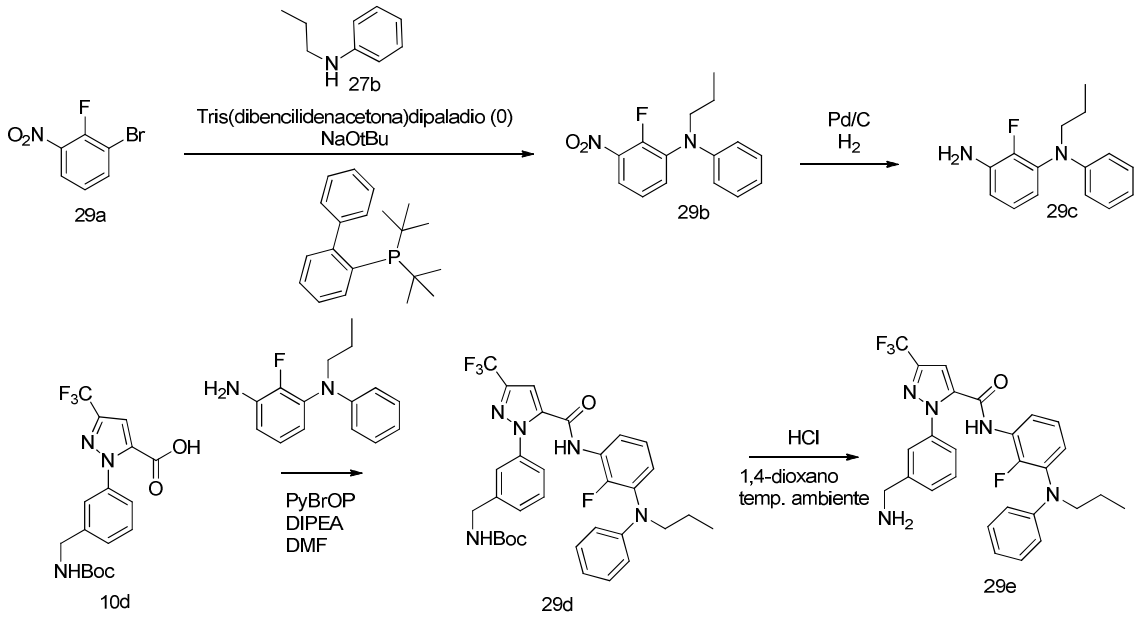
Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**28f**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-((3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**28e**) (100 mg, 0,173 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl (0,575 ml, 6,90 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó a reflujo durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó al vacío durante la noche, se suspendió en éter (25 ml), se calentó durante 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido separado se recolectó mediante filtración, se secó para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((metil(fenil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida clorhidrato (**28f**) (75 mg, 0,145 mmol, 84 % de rendimiento).

1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.79 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 25.7 Hz, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 3.02

(s, 3H); MS (ES+) 480.3 (M+1); (ES-) 478.2 (M-1), 514.2 (M+35).

Esquema 29



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**29e**)

Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**29b**)

A una solución de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenceno (**29a**) (3 g, 13,64 mmol) y N-propilanilina (**27b**) (2,213 g, 16,36 mmol) en tolueno (80 ml), se agregaron 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,048 g, 10,91 mmol), bifenil-2-ildi-ter-butilfosfina (0,407 g, 1,364 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,375 g, 0,409 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en un flujo positivo de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (75 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los

orgánicos combinados se secaron en MgSO4, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**29b**) (3,451 g, 12,58 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite marrón-amarillo; que era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa; MS (ES+) 275.2 (M+1)

Etapa 2: Preparación de 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**29c**)

A una solución de 2-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina **(29b**) (3,4 g, 12,40 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio (10 % de Pd sobre carbón, 0,264 g, 2,479 mmol). La mezcla se hidrogenó durante 2,5 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**29c**) (0,295 g, 1,207 mmol, 9,74 % de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES+) 245.2 (M+1); (ES-) 243.2 (M-1)

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**29d**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,190 g, 0,493 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,98 ml, 38,5 mmol), se agregaron 2-fluoro-N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**29c**) (0,145 g, 0,592 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,687 ml, 3,94 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 0,253 g, 0,542 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**29d**) (0,182 g, 0,298 mmol, 60,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.57 (s, 1H), 7.53 – 7.31 (m, 4H), 7.28 – 7.15 (m, 4H), 6.94 – 6.83 (m, 4H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 2H), 1.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -129.49; MS

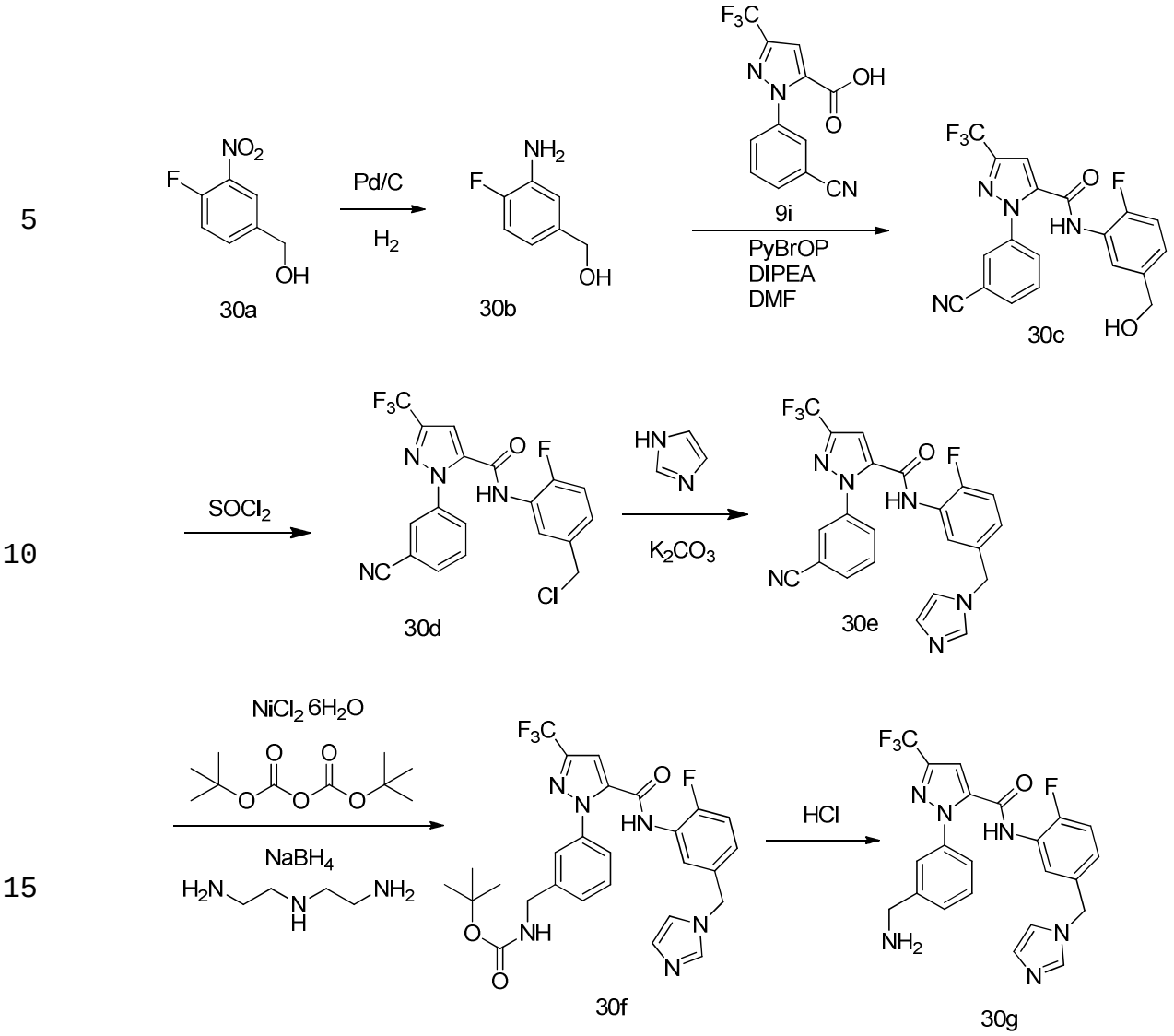
(ES+) 634.33 (M+Na), MS (ES-) 610.31 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**29e**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**29d**) (0,166 g, 0,271 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano) (3,80 ml, 15,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El análisis de TLC ($CHCl_3$/MeOH, 8/2, v/v) mostró que la reacción se había completado. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**29e**) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 4H), 6.95 – 6.82 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 2H), 1.54 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -129.55; MS (ES^+): MS (ES+) 512.3 (M+1), (ES-) 510.3 (M-1), 546.2 (M+Cl).

Esquema 30



Preparación de N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)metanol (**30b**)

A una solución de (4-fluoro-3-nitrofenil)metanol (**30a**) (3,81 g, 22,24 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio sobre carbón (10 %) (0,39 g, 3,67 mmol) y se hidrogenó a 60

PSI durante 1 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] para obtener (3-amino-4-fluorofenil)metanol (**30b**) (3,05 g, 21,61 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.89 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.52 – 6.33 (m, 1H), 5.20 – 4.91 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -138.13.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (5,67 g, 20,15 mmol) en DMF (50 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)metanol (**30b**) (2,37 g, 16,79 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (14,62 ml, 84 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (8,61 g, 18,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción diluida con agua (25 ml) se extrajo con acetato de etilo (2 x

50 ml), se lavó con salmuera (25 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9/1) en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30c**) (1,66 g, 4,11 mmol, 24,45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 5.30 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -124.32.; MS (ES+) 427.2 (M+Na), (ES-) 403.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30c**) (1,66 g, 4,11 mmol) en diclorometano (30 ml), se agregó a 0 °C cloruro de tionilo (1,798 ml, 24,63 mmol) y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un residuo blanco. El residuo se disolvió en $CHCl_3$ y se trató con gel de sílice (2 g). La

suspensión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30d**) (1,353 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.01 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 2H), 4.77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98 (d, J = 6.8 Hz), -121.36.

Etapa 4: Preparación de N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30e**)

A una solución agitada de N-(5-(clorometil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30d**) (0,15 g, 0,355 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregaron imidazol (0,121 g, 1,774 mmol) y carbonato de potasio (0,343 g, 2,484 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se disolvió en metanol y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se evaporó hasta secarse, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol

en cloroformo) para obtener N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30e**) (0,107 g, 66,4 % de rendimiento) como un sólido blanco espumoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.4, 8.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.90 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98 (d, *J* = 5.4 Hz), -122.18; MS (ES+) 455.2 (M+1), (ES-) 453.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**30f**)

A una solución agitada de N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30e**) (0,1 g, 0,22 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo [$(Boc)_2O$)] (0,144 g, 0,66 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (10,46 mg, 0,044 mmol), luego se agregó borohidruro de sodio (0,050 g, 1,320 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,048 ml, 0,440 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se

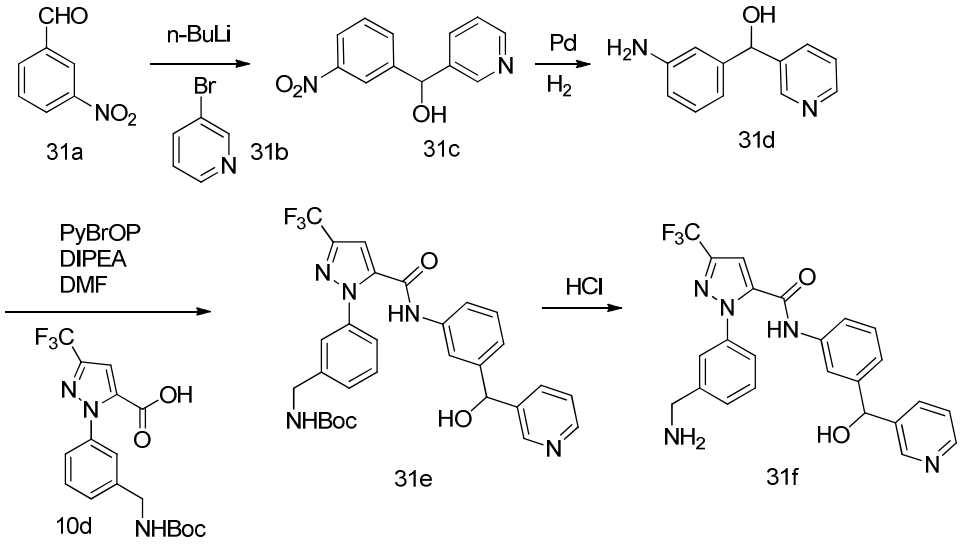
disolvió en agua/acetato de etilo (1:1, 25 ml de cada uno. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío hasta secarse, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**30f**) (0,042 g, 0,075 mmol, 34,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 559.3 (M+1), (ES-) 557.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**30g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**30f**) (0,022 g, 0,039 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 0,551 ml, 2,206 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener N-(5-((1H-imidazol-1-il)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**30g**) (0,016 g, 0,035 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.77 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.21 (s, 1H), 8.37 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 11.3, 3.6, 1.7 Hz, 4H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -121.10; MS (ES^+): MS (ES+) 459.3 (M+1), (ES-) 457.3 (M-1), 493.2 (M+Cl).

Esquema 31



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**31f**)

Etapa 1: Preparación de (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**31c**)

A una solución de 3-bromopiridina (**31b**) (2,89 ml, 30,0 mmol) en éter (20 ml) a -78 °C, se agregó por goteo n-BuLi (15,94 ml, 25,5 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. A la piridina 3-litiada se agregó por goteo una solución de 3-nitrobenzaldehído (**31a**) (4,53 g, 30 mmol) en THF (30 ml) a -78°C y se agitó a -78 °C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**31c**) (2,842 g, 12,34 mmol, 41,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H); MS (ES+) 231.1 (M+1), (ES-) 459.4 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(piridin-3-il)metanol (**31d**)

A una solución de (3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol

(**31c**) (1 g, 4,34 mmol) en etanol (36 ml) y acetato de etilo (18 ml), se agregó 10 % de Pd/C (0,1 g) y se hidrogenó a ~50 Psi durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener (3-aminofenil)(piridin-3-il)metanol (**31d**) (209 mg, 24 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (dt, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dddd, *J* = 7.8, 2.3, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 7.8, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 6.55 – 6.48 (m, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); MS (ES+) 201.1 (M + 1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**31e**)

A una solución de (3-aminofenil)(piridin-3-il)metanol (**31d**) (80 mg, 0,400 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregaron ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (154 mg, 0,400 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,560 ml, 3,22 mmol) y hexafluorofosfato (V) de bromotripirrolidin-1-

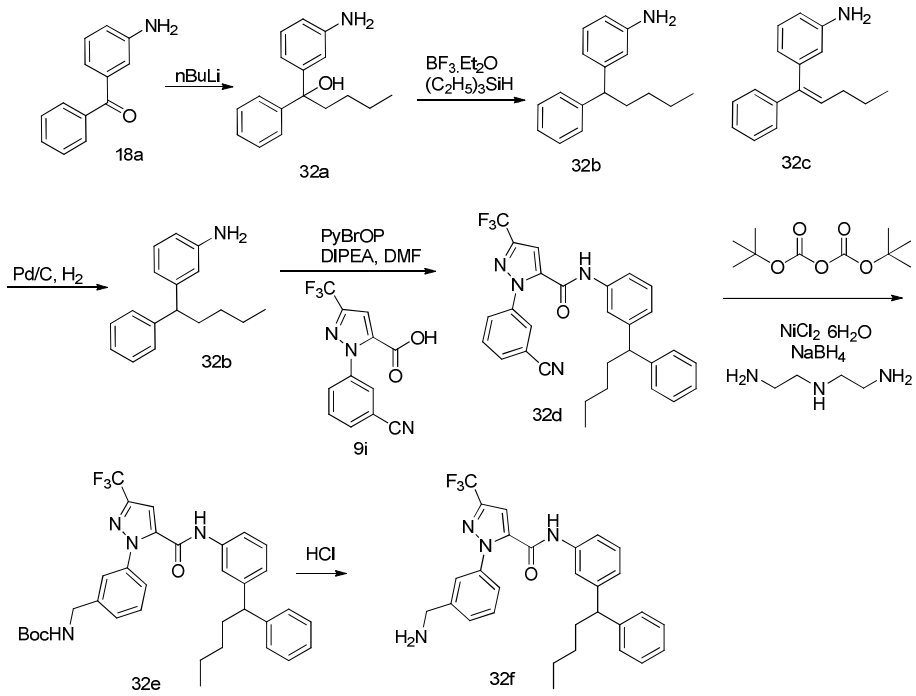
ilfosfonio (PyBroP, 192 mg, 0,403 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 22 h y se diluyó con acetato de etilo (120 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 60 ml), salmuera (60 ml), se secó en MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**31e**) (153 mg, 68 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.11 (m, 10H), 6.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 568.3 (M + 1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**31f**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**31e**) (135 mg, 0,238 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (2,5 ml, 10,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 17 h. La reacción se diluyó con hexanos y se decantó. El residuo se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto insoluble se disolvió en cloroformo (40 ml)/etanol (10,00 ml) y se convirtió en una suspensión con 2 g de gel de sílice. La suspensión se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**31f**) (93 mg, 84 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES+) 468.3 (M+1).

Esquema 32



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32f**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-aminofenil)-1-fenilpentan-1-ol (**32a**)

A una solución agitada de (3-aminofenil)(fenil)metanona (**18a**) (2 g, 10,14 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se agregó n-BuLi (19,01 ml, 30,4 mmol, 1,6 M en hexanos) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo de 1-

(3-aminofenil)-1-fenilpentan-1-ol (**32a**) se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (ES-) 254.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) y (Z)-3-(1-fenilpent-1-en-1-il)anilina (**32c**)

A la solución de 1-(3-aminofenil)-1-fenilpentan-1-ol (**32a**) (0,7 g, 2,74 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregó a 0 °C trifluoro de boro eterato (0,695 ml, 5,48 mmol), trietilsilano (1,751 ml, 10,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash para obtener un compuesto que contenía una mezcla inseparable de 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) y (Z)-3-(1-fenilpent-1-enil)anilina (**32c**). Esta mezcla se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 238.2 (M+1) (**32c**) y 240.2 (M+1, **32b**), (ES-) 239.1 (M-1, **32b**).

Etapa 3: Preparación de 3-(1-fenilpentil)anilina pura (**32b**)

A una suspensión de Pd-C (10 % sobre carbón) (10,76 mg, 0,101 mmol) en metanol (30 ml), se agregó una mezcla de 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) y (Z)-3-(1-fenilpent-1-enil)anilina

(**32c**) (240 mg, 1,011 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash para obtener 3-(1-fenilpentil)anilina (155 mg, 0,648 mmol, 64,0 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.25 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 6.89 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 6.34 (ddd, J = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.22 - 1.05 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) 240.2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32d**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (147 mg, 0,522 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,16 ml, 40,8 mmol), se agregaron una solución de 3-(1-fenilpentil)anilina (**32b**) (150 mg, 0,627 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,16 ml, 40,8 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 268 mg, 0,575 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se inactivó con agua (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se concentraron al

vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32d**) (155 mg, 0,308 mmol, 59,0 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 5H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 3.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) 525.3, (ES-) 501.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(1-fenilpentil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**32e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32d**) (137 mg, 0,273 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (178 mg, 0,818 mmol), cloruro de níquel(II) (12,96 mg, 0,055 mmol) y borohidruro de sodio en porciones (61,9 mg, 1,636 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 36 min a temperatura ambiente, se

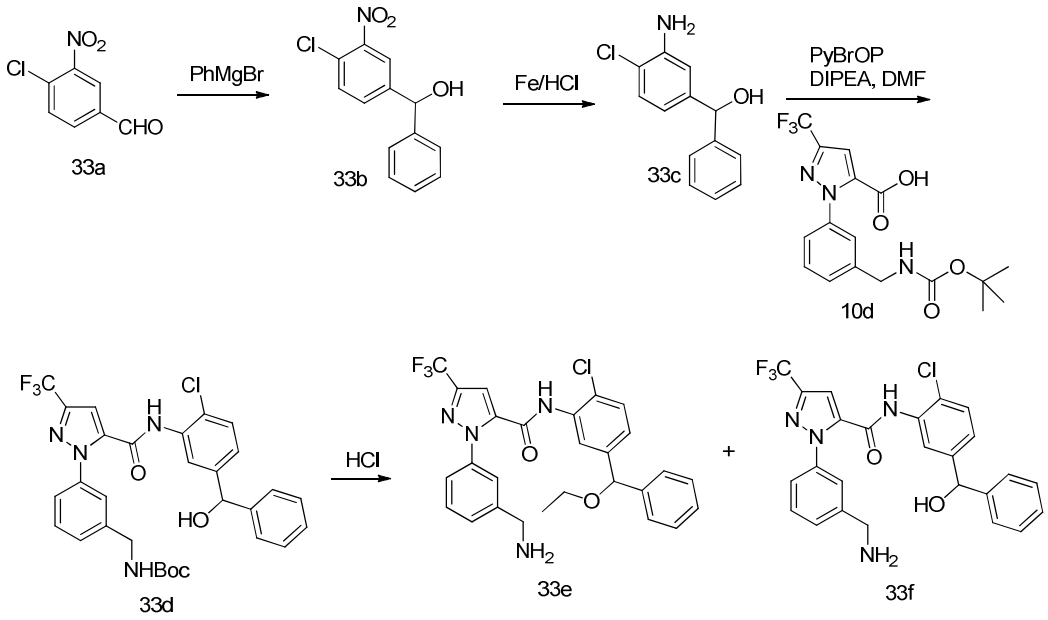
inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,059 ml, 0,545 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se agregó agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se combinó, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-(1-fenilpentil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**32e**) (75 mg, 45,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 7.15 (dt, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) 629.3 (M+Na), (ES-) 605.2 (M-1), 641.3 (M+Cl).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32f**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(1-fenilpentil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)bencilcarbamato (**32e**) (0,065 g, 0,107 mmol) en metanol (5 ml), se agregó HCl 4 M en dioxano (0,357 ml, 4,29 mmol) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se agregó metanol (50 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trituró con éter (25 ml), y el sólido separado se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(1-fenilpentil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**32f**) (60 mg) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.31 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.71(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ES+) 507.3 (M+1), 508.3 (M+2), (ES-) 505.2 (M-1), 541.2 (M+35).

Esquema 33



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33e**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33f**)

Etapa 1: Preparación de (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**33b**)

A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (**33a**) (1 g, 5,39 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (8,08 ml, 8,08 mmol, solución 1 M en THF) durante un período de 2 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 14 h, se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se

secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos/acetato de etilo) para obtener (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanol puro (**33b**) (653 mg, 46,0 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 6.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H); MS (ES+) 286.1 (M+23), 262.1 (M-1), 308.1 (M+35).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-clorofenil)(fenil)metanol (**33c**)

A una solución agitada de (4-cloro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**33b**) (600 mg, 2,276 mmol) en ácido acético (10 ml), se agregó hierro en polvo (762 mg, 13,65 mmol) y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con etanol (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-1005 de CMA 80 en cloroformo) para obtener (3-amino-4-clorofenil)(fenil)metanol (**33c**) (383 mg, 1,639 mmol, 72,0 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, J =

8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5.53 (s, 1H), 5.29 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES+) 234.1 (M+1), 236.1 (M+3)

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**33d**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,193 g, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,02 ml, 39,0 mmol), se agregó 3(3-amino-4-clorofenil)(fenil)metanol (**33c**) (0,140 g, 0,6 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,697 ml, 4,0 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP) (0,256 g, 0,55 mmol) y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml y 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**33d**) (0,059 g, 19,63 % de

rendimiento) como un aceite. MS (ES-) 599.2, 601.2 (M-1)

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33e**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33f**)

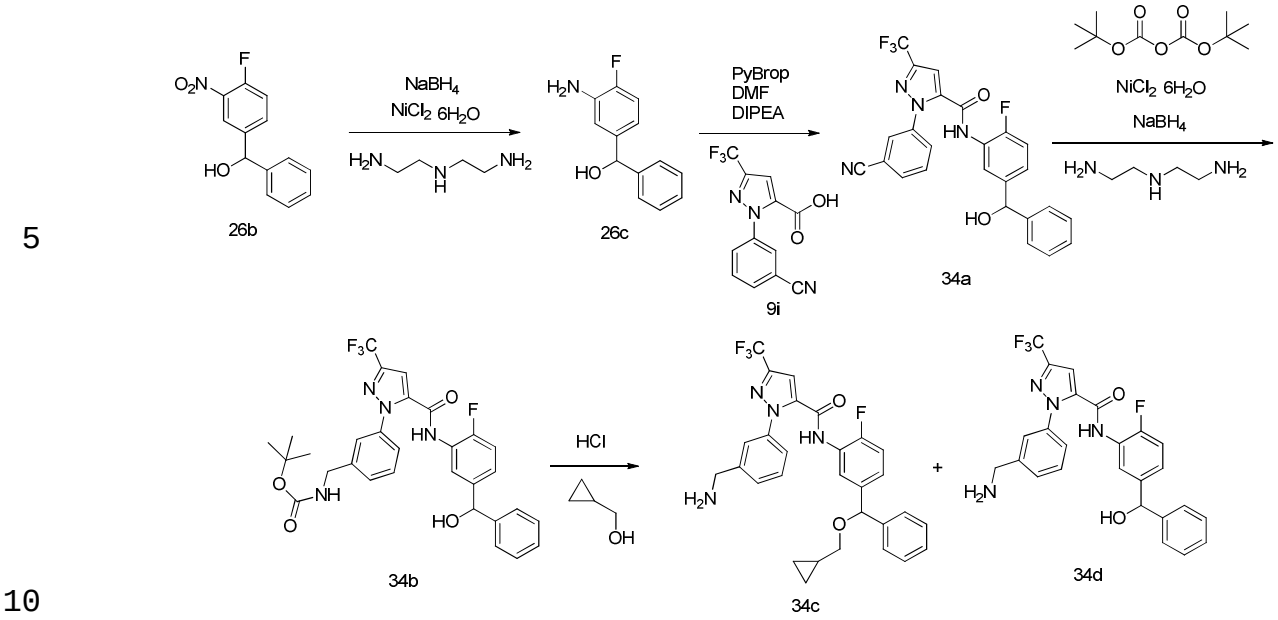
A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**33d**) (0,053 g, 0,088 mmol) en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,294 ml, 3,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró al vacío para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se disolvió en etanol y se adsorbió en gel de sílice. La suspensión gel de sílice se purificó mediante cromatografía en columna flash (que se eluyó con 0 a 20 % de metanol en cloroformo) para obtener:

1. 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(etoxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33e**) (7 mg, 15,01 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.34 (t, J = 4.5 Hz, 6H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H),

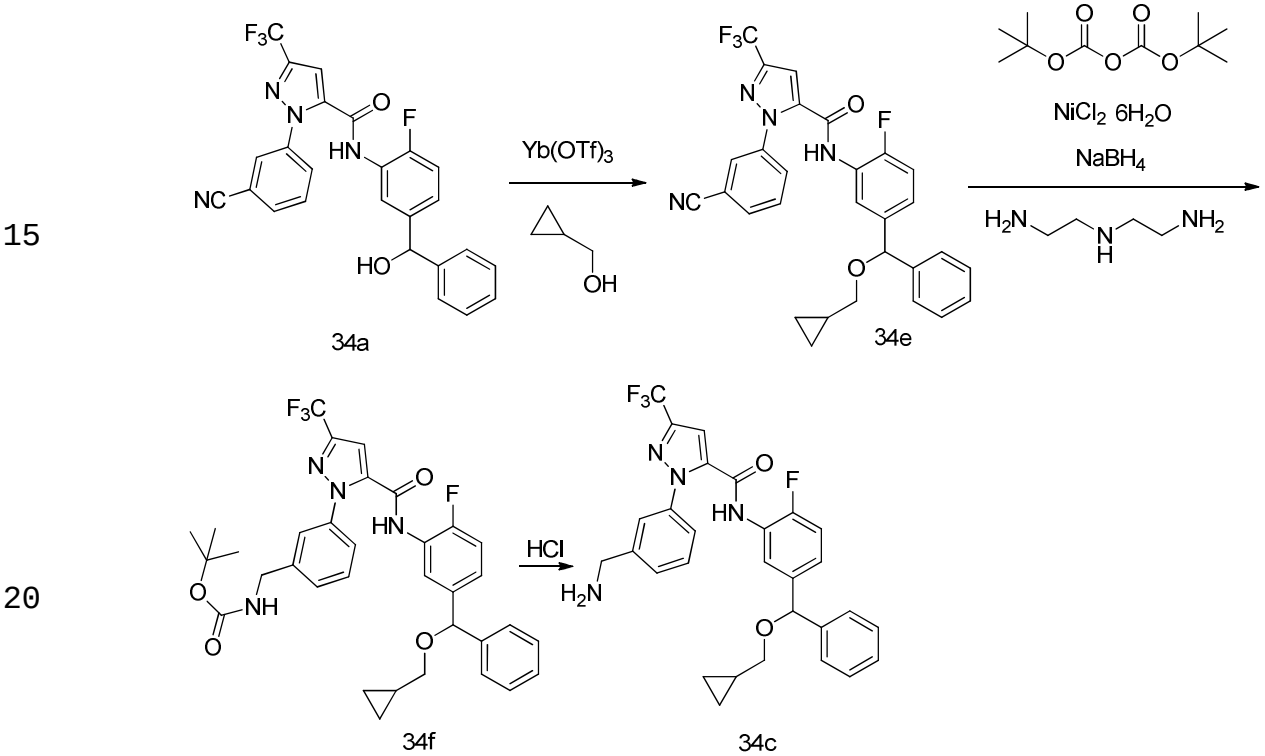
1.16 (t, J= 7.0 Hz, 3H); MS (ES+) 529.2 (M), 531.2 (M+2); (ES-) 529.1 (M), 527.1 (M-2).

2. 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**33f**) (8 mg, 18,11 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (d, J = 190.4 Hz, 1H, D2O intercambiable), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.16 (m, 9H), 6.08 (d, J = 4.2 Hz, 1H, D2O intercambiable), 5.70 (s, 1H), 3.80 (s, 2H). MS (ES+) 501.1 (M), 503.1 (M+2); (ES-) 499.1 (M-1).

Esquema 34



Método alternativo



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34c**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34d**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**)

A una solución agitada de (4-fluoro-3-nitrofenil)(fenil)metanol (**26b**) (1,077 g, 4,36 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,259 g, 1,089 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,989 g, 26,1 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,941 ml, 8,71 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**) (0,813 g, 86 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 – 7.25 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (ddd, *J* = 8.2,

4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.80 - -137.95 (m); MS (ES+) 218 (M+1); (ES-) 216 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34a**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1 g, 3,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (21,48 ml), se agregaron sucesivamente (3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metanol (**26c**) (0,773 g, 3,56 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (1,658 g, 3,56 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,10 ml, 17,78 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se inactivó con agua (100 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener (**34a**) (0,763 g, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O

intercambiable), 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.27 (q, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -123.32; MS (ES^+): MS (ES+) 503.1 (M+Na), (ES-) 479.1 (M-1), 959.3 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34a**) (0,730 g, 1,520 mmol) en metanol anhidro (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo [$(Boc)_2O$)] (0,995 g, 4,56 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,072 g, 0,304 mmol) y borohidruro de sodio (0,345 g, 9,12 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,328 ml, 3,04 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en

$MgSO_4$, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34b**) (0,458 g, 52 % de rendimiento) como un sólido grasoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.57 (m, 2H), 7.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.30 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -123.71; MS (ES+) 607.2 (M+Na), (ES-) 583.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34c**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34d**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34b**) (0,277 g, 0,474 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), se agregó a temperatura ambiente por goteo cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6,87 ml, 27,5

mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de hexanos, y el sólido grasoso resultante se recolectó mediante filtración. El residuo (sólido grasoso) se volvió a disolver en cloroformo (40 ml)/ciclopropilmetanol (1,880 ml, 22,75 mmol), se agregaron 3 g de gel de sílice y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse, y la suspensión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA80 en cloroformo de 0-100 %)] para obtener:

1. 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34d**) (19 mg, 8 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 8H), 6.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.38 - 7.18 (m, 8H), 5.68 (s, 1H), 3.77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -123.78; MS (ES^+): MS (ES+) 485.2 (M+1), 969.4 (2M+1), (ES-) 483.2 (M-1), 519.2 (M+Cl), 967.3 (2M-1).
2. La segunda purificación en columna de fracciones impuras [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de

metanol en cloroformo)] produjo 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34c**) (39 mg, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 7.28 - 7.20 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.54 - 0.38 (m, 2H), 0.21 - 0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -122.96; MS (ES^+): MS (ES+) 539.3 (M+1), (ES-) 537.2 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_4N_4O_2$: C, 64.68; H, 4.87; N, 10.40; encontrado: C, 64.58; H, 5.07; N, 10.19

Método alternativo para la preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**34c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34a**) (1,1 g, 2,290 mmol) en ciclopropilmetanol (14,80 ml, 206 mmol), se agregó trifluorometansulfonato de

iterbio(III) (1,065 g, 1,717 mmol) y se calentó con agitación a 80 °C durante 16 h. El exceso de solvente se bombeó, y el residuo se secó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34e**) (1,014 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 – 8.09 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.04 (dddd, *J* = 12.2, 8.1, 4.0, 2.6 Hz, 1H), 0.53 – 0.39 (m, 2H), 0.14 (tq, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -122.52; MS (ES^+): MS (ES+) 557.2 (M+Na), MS (ES-) 533.1 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento C-N).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34e**) (0,996 g,

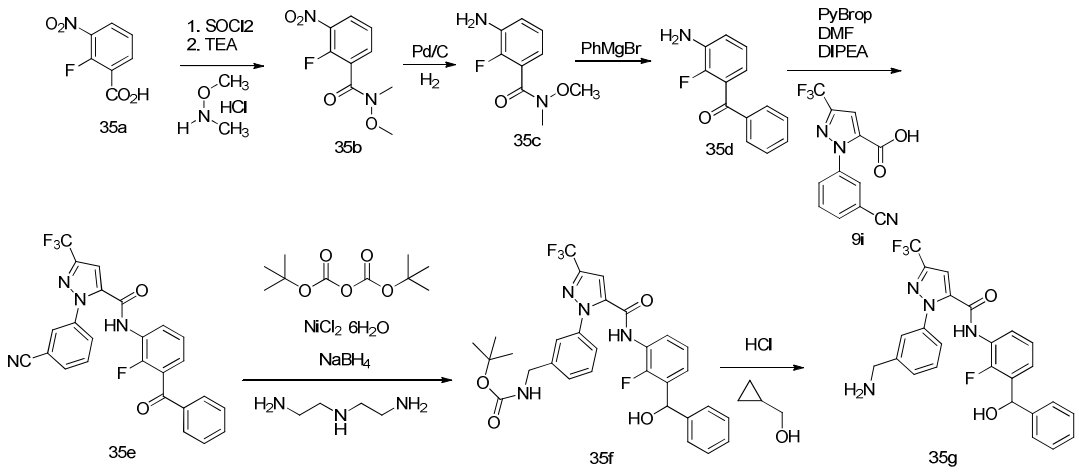
1,863 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo [$(Boc)_2O$)] (1,220 g, 5,59 mmol), borohidruro de sodio (0,423 g, 11,18 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34f**) (445 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 7H), 7.29 – 7.21 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.10 – 0.99 (m, 1H), 0.51 – 0.41 (m, 2H), 0.19 – 0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.83, -122.90; MS (ES^+): MS (ES+) 661.29 (M+Na), MS (ES-) 637.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34c**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**34f**) (0,431 g, 0,675 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (9,79 ml, 39,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34c**) (0,209 g, 0,388 mmol, 57,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.58 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 7.28-7.20 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.54-0.38 (m, 2H), 0.21-0.09 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.75, -122.96.; MS (ES+) 539.3 (M+1), (ES-) 537.2 (M-1). Análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_4N_4O_2$: C, 64.68; H, 4.87; N, 10.40; encontrado: C, 64.58; H, 5.07; N, 10.19.

Esquema 35



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**35g**)

Etapa 1: Preparación de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-nitrobenzamida (**35b**)

A una solución de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico (**35a**) (5,0 g, 27,0 mmol) en tolueno (20,0 ml), se agregó cloruro de tionilo (19,71 ml, 270 mmol), una gota de DMF y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, se codestiló con tolueno (10 ml) una vez y se secó al vacío para eliminar rastros de cloruro de tionilo. El cloruro ácido obtenido se disolvió en diclorometano (40 ml), y a este se agregaron a temperatura ambiente N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (3,95 g, 40,5 mmol) y trietilamina (18,82 ml, 135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se

lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-nitrobenzamida (**35b**) (5,062 g, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.5, 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.5, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -123.00 (t, J = 6.6 Hz); MS (ES+) 251.1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de metil 3-amino-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**35c**)

A una solución de 2-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-nitrobenzamida (**35b**) (3,792 g, 16,62 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio sobre carbón (0,8 g), y la mezcla se hidrogenó a 50 psi durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener metil 3-amino-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**35c**) (3,072 g, 15,50 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80

(td, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (ddd, *J* = 7.5, 5.7, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.62 – 3.43 (m, 3H), 3.22 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -138.16 ; MS (ES+) 221.1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanona (**35d**)

Una solución de 3-amino-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**35c**) (2,8 g, 14,13 mmol) en THF (60 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de fenilmagnesio (28,7 ml, 28,7 mmol), y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanona (**35d**) (1,297 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.08 – 6.92 (m, 2H), 6.67 – 6.55 (m, 1H), 5.44 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -135.94; MS (ES^+): MS (ES+) 238.1 (M+Na), MS (ES-) 214.0 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(3-benzoil-2-fluorofenil)-1-(3-

cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**35e**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,38 g, 4,91 mmol), (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanona (**35d**) (1,056 g, 4,91 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se agregaron sucesivamente fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (2,288 g, 4,91 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,27 ml, 24,54 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash dos veces [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-benzoil-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**35e**) (0,287 g, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J

= 2.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.13 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 5H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.00, -122.24; IR (KBr, cm^{-1}): 2233 cm^{-1} (estiramiento C-N); MS (ES^+): MS (ES+) 479.1 (M+1), 501.1 (M+Na), (ES-) 477.1 (M-1), 955.2 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**35f**)

A una solución agitada de N-(3-benzoil-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**35e**) (0,276 g, 0,577 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo [$(Boc)_2O$)] (0,378 g, 1,731 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,027 g, 0,115 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,131 g, 3,46 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 50 min a 0 °C, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,125 ml, 1,154 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de

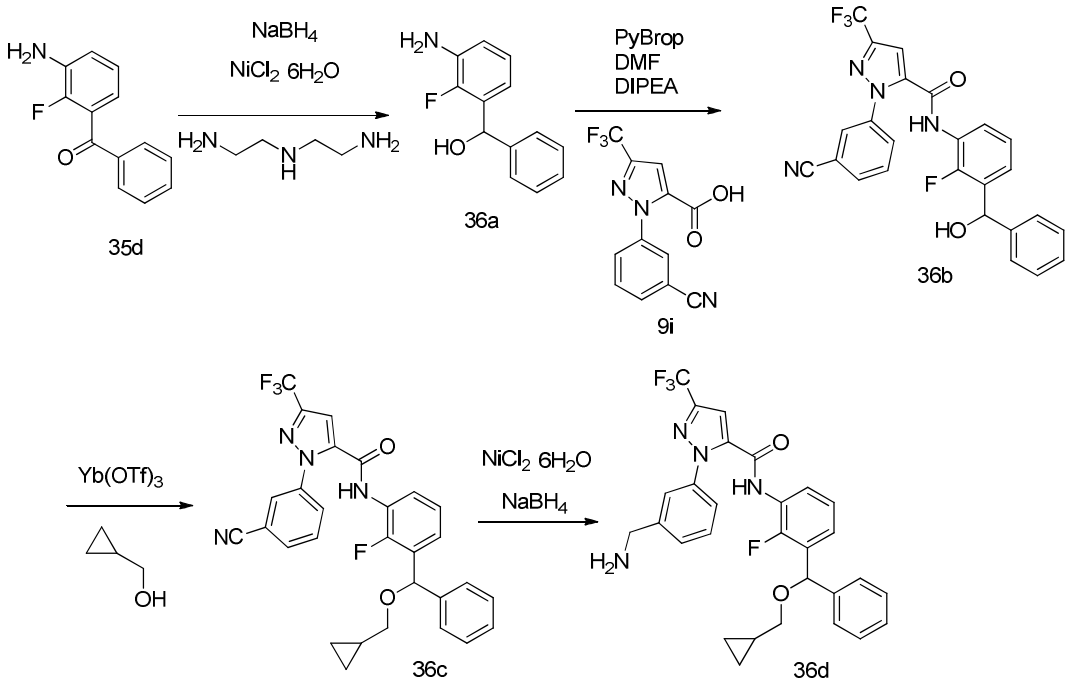
etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**35f**) (0,212 g, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 5H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.08 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.93 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.83, -127.57; MS (ES^+): MS (ES+) 607.2 (M+Na), (ES-) 583.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**35g**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**35f**) (0,151 g, 0,258 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (2,78 ml, 11,11 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El exceso de solvente se

bombeó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo/ciclopropilmetanol (1,452 ml, 17,57 mmol) y se suspendió con 2 g de gel de sílice, luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol en cloroformo)] para obtener BCX-6967 (0,109 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.64 (s, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 5H), 7.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 6.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -127.34; MS (ES^+): MS (ES+) 485.2 (M+1), (ES-) 483.2 (M-1), 519.1 (M+Cl).

Esquema 36



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36d**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanol (**36a**)

A una solución agitada de (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanona (**35d**) (1,25 g, 5,81 mmol) en metanol anhidro (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron cloruro de níquel(II) (0,345 g, 1,452 mmol) y borohidruro de sodio (0,879 g, 23,23 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,255 ml, 11,62 mmol), se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanol (**36a**) (0,834 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.64 (dddd, J = 18.3, 9.3, 7.1, 1.8 Hz, 2H), 5.94 – 5.74

(m, 2H), 5.03 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -140.94; MS (ES^+): MS (ES+) 240.1 (M+Na), MS (ES-) 216.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36b**)

En un matraz de un solo cuello de 250 ml que contenía una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,263 g, 4,49 mmol), (3-amino-2-fluorofenil)(fenil)metanol (**36a**) (0,813 g, 3,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (22,60 ml, 292 mmol), se agregaron sucesivamente fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop, 2,094 g, 4,49 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (3,26 ml, 18,71 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash dos veces [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36b**) (1,378 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 6.09 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.93 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.00, -127.24; MS (ES^+): MS (ES+) 503.1 (M+Na), MS (ES-) 479.1 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento C-N).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36b**) (0,193 g, 0,402 mmol) en ciclopropilmetanol (2,89 ml, 40,2 mmol) se agregó trifluorometansulfonato de iterbio(III) (0,498 g, 0,803 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. El exceso de solvente se bombeó, se diluyó con cloroformo (2 x 50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-

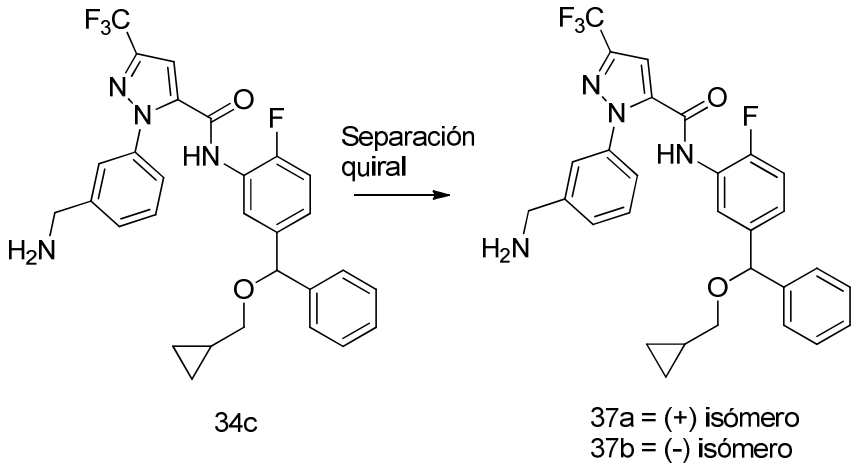
cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36c**) (63 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 1H), 0.52 - 0.42 (m, 2H), 0.20 - 0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99 , -126.92; MS (ES^+): MS (ES+) 557.16 (M+Na), (ES-) 533.22 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36c**) (0,060 g, 0,112 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,027 g, 0,112 mmol) y borohidruro de sodio (0,025 g, 0,674 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36d**) (24 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 1H), 0.54 - 0.41 (m, 2H), 0.15 (ddd, *J* = 5.5, 4.7, 3.6 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 5H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.13 - 0.98 (m, 1H), 0.56 - 0.40 (m, 2H), 0.15 (dt, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76, -127.15; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 537.2 (M-1), 573.1 (M+Cl).

Esquema 37



34c

37a = (+) isómero
37b = (-) isómero

Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-

((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**37a**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**37b**)

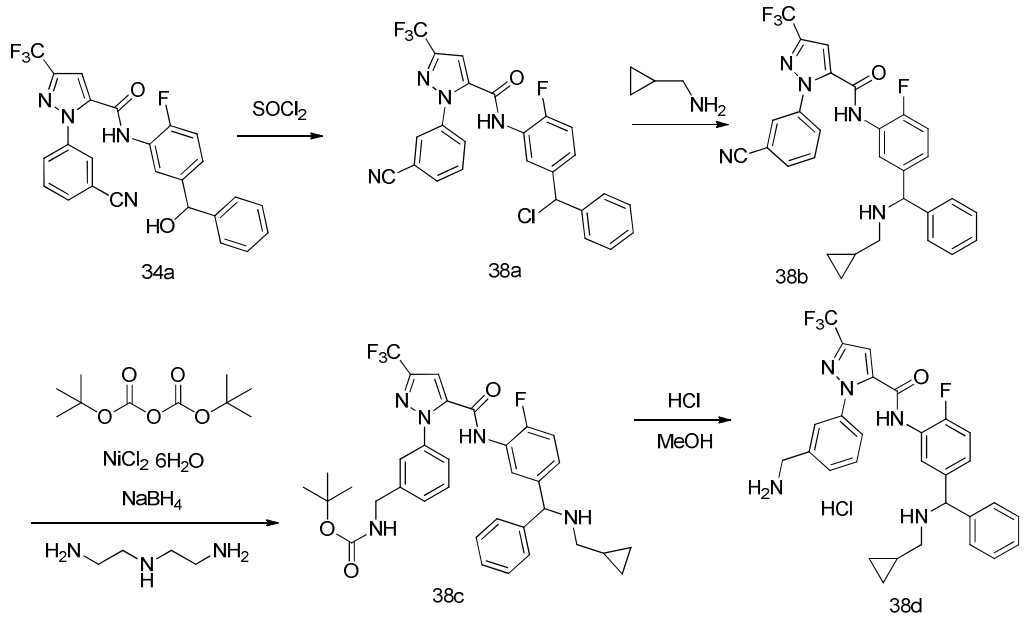
1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**34c**) (1,24 gm) se purificó mediante HPLC preparativa quiral usando columna AD-H quiral 80/20/0.1 (hexano/etanol/TEA) 0,8 ml/min UV 260 nM, 20 min de tiempo de corrida (temperatura 20 ^{o}C) para obtener:

1. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**37a**) (213 mg, ee = 18,32 %) Rt = 14,453 [40,8415%, (-)-isómero]; Rt = 15,713 [59,1585 %, (+)-isómero]. Este material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos) para obtener el producto puro (45 mg); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 5H), 7.25 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 3H), 5.47 (s, 1H),

3.77 (s, 2H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.03 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 0.56-0.39 (m, 2H), 0.22-0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 , -122.98; MS (ES+) 539.2 (M+1), 537.2 (M-1), 573.1 (M+Cl).

2. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**37b**) (55 mg, ee = 37,8 %) Rt = 14,433 [68,9002 %, (-)-isómero]; Rt = 15,793 [31,0998 %, (+)-isómero]. Este material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/ metanol (1:0 a 9:1) para obtener el producto puro (12,3 mg), [α]D = - 3,90 [CH3OH, 0,615].

Esquema 38



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**38d**)

Etapa 1: Preparación de N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**34a**) (0,462 g, 0,962 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,211 ml, 2,89 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38a**) (0,208 g, 0,417 mmol, 43,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido grasoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.78 (m, 3H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.9, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 4.3, 1.1 Hz, 4H), 6.57 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.09 , -121.678; MS (ES+) 534.2 (M+1); (ES-) 533.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38b**)

A una solución de N-(5-(cloro(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38a**) (0,17 g, 0,341 mmol) en THF (10 ml), se agregó ciclopropilmetanamina (0,591 ml, 6,82 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de ciclopropilmetanamina (0,591 ml, 6,82 mmol) y se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38b**) (0,12 g, 0,225 mmol, 66,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 6H), 4.84 (s, 1H), 2.26 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 1H), 0.43 - 0.31 (m, 2H), 0.04 (dd, J = 5.3,

3.9 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.06, -123.36; MS (ES+) 534.2 (M+1); (ES-) 533.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**38c**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38b**) (0,12 g, 0,225 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo [$(Boc)_2O$)] (0,196 g, 0,900 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,013 g, 0,056 mmol). Se agregó borohidruro de sodio (0,051 g, 1,350 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,126 ml, 1,163 mmol) y se agitó durante 30 minutos antes de que el solvente se evaporara al vacío. El residuo se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener ter-butil 3-

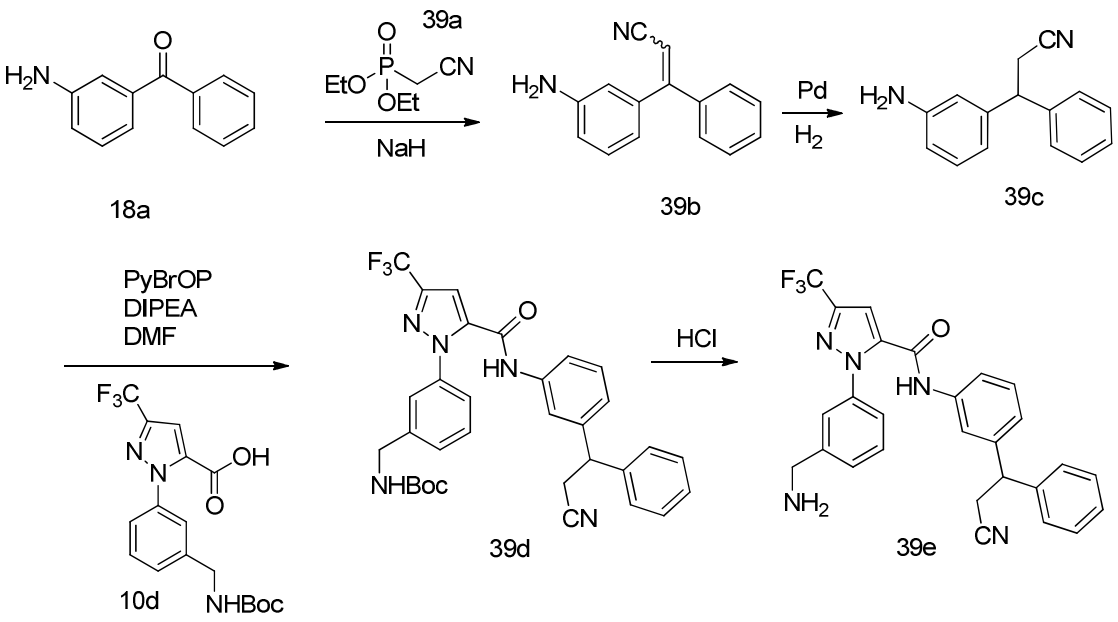
(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**38c**) (0,12 g, 0,188 mmol, 32,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.25 (m, 10H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, 1H), 0.43 - 0.31 (m, 2H), 0.04 (td, J = 5.6, 4.9, 2.1 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -123.76 ; MS (ES+) 638.3 (M+1); (ES-) 636.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**38c**) (0,12 g, 0,188 mmol) en metanol (5 ml), se agregó HCl (0,286 ml, 9,41 mmol) y se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. Se retiraron cantidades mínimas de HCl y agua mediante destilación azeotrópica al vacío usando etanol (10 ml) y tolueno (10 ml). El residuo se secó en una bomba de vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash

(8 g de gel de sílice, que se eluyó con 0- 25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**38d**) (0,044 g, 0,082 mmol, 43,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.01 - 0.86 (m, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 2H), 0.13 - 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.83; -123.36; MS (ES+) 538.3 (M+1); (ES-) 536.1 (M-1), 572.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O \cdot 1.25HCl \cdot H_2O$: C, 57.94; H, 5.07; Cl, 7.37; N, 11.65; encontrado: C, 58.12; H, 4.99; Cl, 7.40; N, 11.34.

Esquema 39



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**39e**)

Etapa 1: Preparación de (E/Z)-3-(3-aminofenil)-3-fenilacrilonitrilo (**39b**)

A una suspensión de NaH (0,507 g, 12,68 mmol) en DME (10 ml), se agregó dietil cianometilfosfonato (**39a**) (1,835 ml, 11,66 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó una solución de (3-aminofenil)(fenil)metanona (**18a**) (1 g, 5,07 mmol) en DME (10,00 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) a 0 °C, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml) y

salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 g) para obtener (E/Z)-3-(3-aminofenil)-3-fenilacrilonitrilo (**39b**) (1,1 g, 98 %); MS (ES+) 243.1 (M+Na); (ES-) 219.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 3-(3-aminofenil)-3-fenilpropanonitrilo (**39c**)

A una suspensión de Pd/C (10 %) (0,012 g, 0,113 mmol) en metanol (30 ml), se agregó (E/Z)-3-(3-aminofenil)-3-fenilacrilonitrilo (**39b**) (0,25 g, 1,135 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-(3-aminofenil)-3-fenilpropanonitrilo (**39c**) (180 mg, 71,3 %); MS (ES+) 245.1 (M+Na); (ES-) 221.1 (M-1)

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**39d**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (144 mg, 0,375 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se agregaron 3-(3-aminofenil)-3-

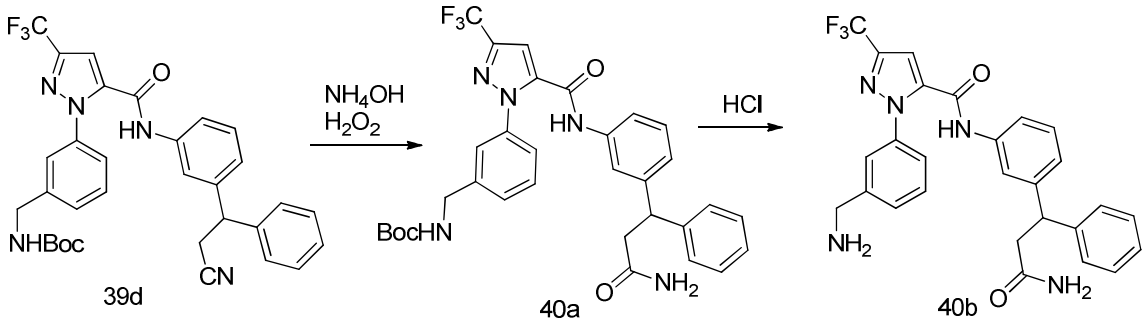
fenilpropanonitrilo (**39c**) (100 mg, 0,45 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,522 ml, 3,00 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 192 mg, 0,412 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**39d**) (180 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido incoloro; MS (ES+) 612.2 (M+Na); (ES-) 588.8 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**39e**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**39d**) (0,090 g, 0,153 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se agregó ácido clorhídrico, 4 N en 1,4-dioxano (0,763 ml, 3,05 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío hasta secarse.

El residuo se suspendió en éter (30 ml), y el sólido que se separó se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**39e**) (70 mg, 94 % de rendimiento); ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H,), 8.38 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.72 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 -7.47 (m, 5H), 7.33 (d, J = 4.1 Hz, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 4.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H),3.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H); MS (ES+) 490.3 (M+1), (ES-) 488.2 (M-1), 524.2 (M+35).

Esquema 40



Preparación de N-(3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**40b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**40a**)

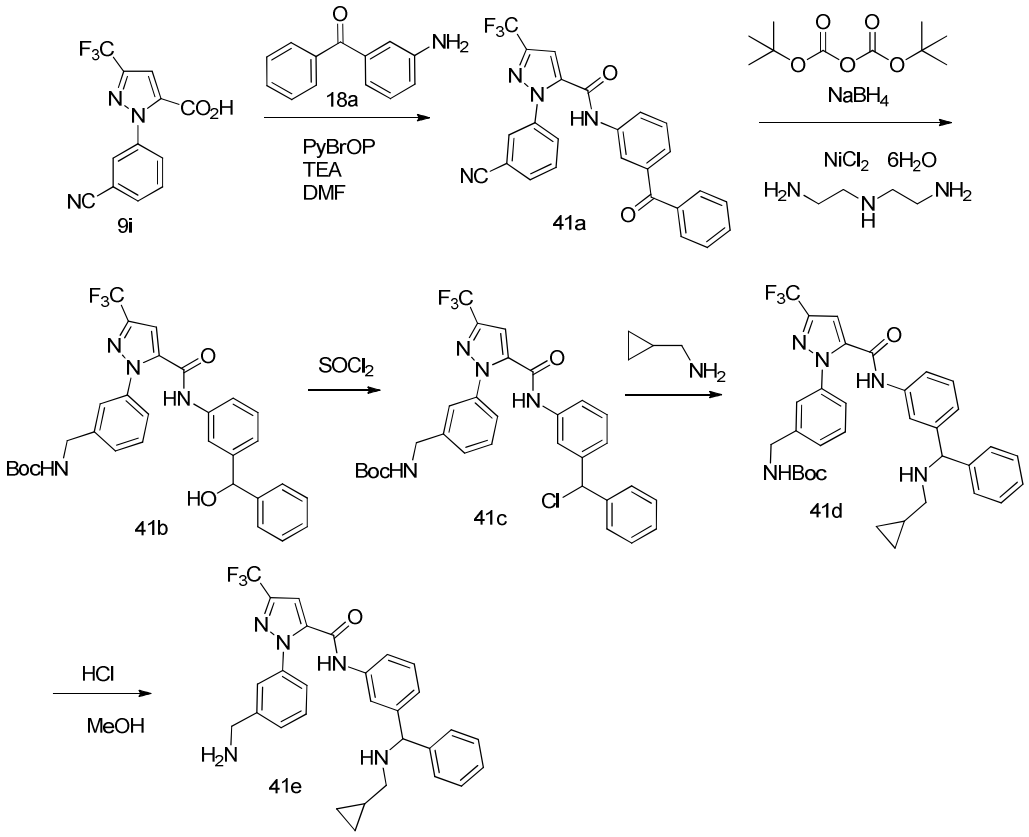
A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(2-ciano-1-feniletil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**39d**) (0,07 g, 0,119 mmol) en MeOH (4 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron NH_4OH concentrado (0,826 ml, 5,94 mmol) y solución de peróxido de hidrógeno al 35 % (1,559 ml, 17,81 mmol), y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1) en hexanos] para obtener ter-butil 3-(5-(3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)bencilcarbamato (**40a**) (47 mg, 65,2 % de rendimiento); MS (ES+) 630.3 (M+Na); (ES-) 606.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**40b**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**40a)** (0,040 g, 0,066 mmol) en metanol (3 ml), se agregó HCl concentrado (0,110 ml, 1,317 mmol) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se suspendió en éter, y el sólido separado se recolectó mediante filtración y secó al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20% de metanol en cloroformo) para obtener N-(3-(3-amino-3-oxo-1-fenilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**40b**) (15 mg, 44,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.78 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 2H).; MS (ES+) 508.3 (M+1), (ES-) 542.2 (M+35).

Esquema 41



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41e**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41a**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (5,42 g, 19,27 mmol) en DMF (100 ml), se agregaron a temperatura ambiente (3-aminofenil)(fenil)metanona (**18a**) (3,8 g, 19,27 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (27 ml, 155 mmol) y

fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (9,42 g, 19,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 39 h en una atmósfera de nitrógeno y se diluyó con acetato de etilo (600 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41a**) (4,704 g, 53 %) como un sólido blanco, contaminado con (3-aminofenil)(fenil)metanona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.20 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 3H), 7.93 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 4H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.98 .

Etapa 2: Preparación de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41b**)

A una solución agitada de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41a**) (4,704 g, 10,22 mmol) en metanol anhidro (100 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo [$(Boc)_2O$)] (6,76 g, 30,7 mmol) y cloruro de níquel(II)

hexahidrato (0,5 g, 2,103 mmol). A la mezcla de reacción se agregó borohidruro de sodio (2,367 g, 61,3 mmol) en porciones durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,3 ml, 21,08 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trató con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 y 150 ml). La capa orgánica se combinó, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41b**) (2,71 g, 46,8 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 5H), 7.38 – 7.17 (m, 8H), 7.13 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.81 ; MS (ES+) 589.26 (M+Na)

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**41d**)

A una solución de N-(3-benzoilfenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41b**) (0,142 g,

0,25 mmol) en diclorometano (2,5 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,073 ml, 0,999 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción que contenía ter-butil 3-(5-((3-(cloro(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**41c**), se agregó ciclopropilmetanamina (0,217 ml, 2,500 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de TLC mostró solamente ter-butil 3-(5-((3-(cloro(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**41c**). A la mezcla de reacción se agregaron diclorometano (5 ml) y ciclopropilmetanamina adicional (0,217 ml, 2,5 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**41d**) (0,07 g, 0,113 mmol, 45,2 % de rendimiento) que fue lo suficientemente bueno para usarse como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J*

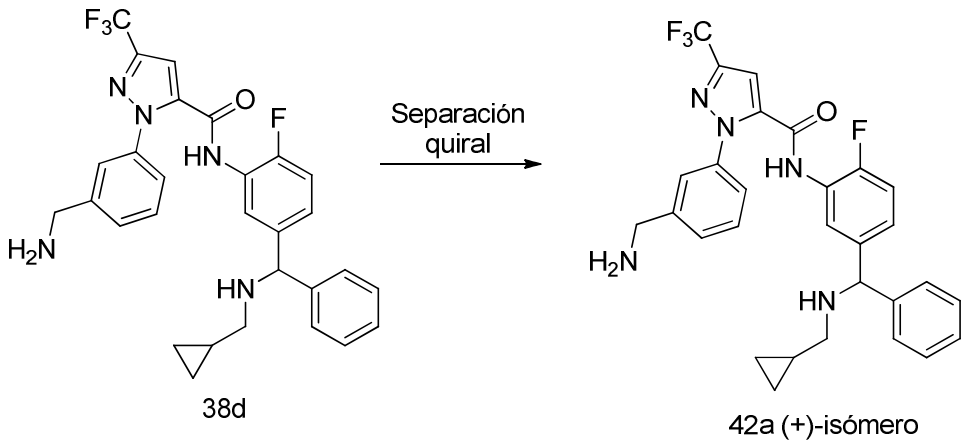
= 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 7H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 9H), 0.94 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 0.41 – 0.34 (m, 2H), 0.09 – 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.80 ; MS (ES+) 620.4 (M+1); (ES-) 618.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**41d**) (0,07 g, 0,113 mmol) en metanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,069 ml, 2,259 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. Se retiraron cantidades mínimas de HCl y agua mediante destilación azeotrópica al vacío usando etanol (10 ml) y tolueno (10 ml). El residuo se secó en una bomba de vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (8 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**41e**) (0,031 g,

0,060 mmol, 52,8 % de rendimiento) como un sólido higroscópico amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.38 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.04 (td, J = 5.5, 3.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.72 ; MS (ES+) 520.3 (M+1); (ES-) 518.2 (M-1).

Esquema 42



38d

42a (+)-isómero
42b (-)-isómero

Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42a**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b**)

Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-

(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42a**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**38d**) (1,09 gm) se purificó mediante método de SFC preparativa usando la siguiente condición.

Columna	3,0 x 25,0 cm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: acetonitrilo(1:1) con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	30 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión del sistema	200 bar
Temperatura de columna	40 ^{o}C
Diluyente de muestra	Metanol:acetonitrilo (~2:1)

Purificación obtenida;

1. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b**) (463

mg 99,9 % de ee); ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.26 (m, 6H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.37 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 1H), 0.51 – 0.42 (m, 2H), 0.11 – 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.73, -127.27; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.19 (tt, J = 7.3, 2.7 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.03 – 0.72 (m, 1H), 0.46 – 0.25 (m, 2H), 0.12 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -123.86; MS (ES+) 538.3 (M+1); (ES-) 536.3 (M-1); rotación óptica -4.95 (MeOH, 1.415).

A una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b**) (0,44 mg, 0,82 mmol) en metanol (4 ml), se agregó HCl metanólico 2 N (4 ml, preparado de metanol y HCl concentrado, 4 mmol). La mezcla se dejó reposar durante 15 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b**) (0,46 gm) como un diclorhidrato; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, 10.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 8.52 (s, 3H), 7.95 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 5H), 7.64 (dt, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 5.74 – 5.59 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.24 – 1.09 (m, 1H), 0.61 – 0.50 (m, 2H), 0.36 – 0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -120.59; MS (ES+) 538.3 (M+1); (ES-) 536.2 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_3N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 55.42; H, 4.97; Cl, 11.28; N, 11.14; encontrado: C, 55.45; H, 5.13; Cl, 11.12; N, 11.15.

2. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42a**) (461 mg, 95,1 % de ee), contaminado con isopropilamina; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 – 7.09 (m, 11H), 4.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.04 (td, *J* = 5.5, 5.0, 1.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.68, -124.17; ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, *J* =

7.2 Hz, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.02 – 0.85 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.09 – -0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.71, -127.26; MS (ES+) 538.2 (M+1); (ES-) 536.2 (M-1); rotación óptica +2.77 (MeOH, 1.95).

A una solución de la base libre anterior de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42a**) (0,44 mg, 0,82 mmol) en metanol (4 ml), se agregó HCl metanólico 2 N (4 ml, preparado de metanol y HCl concentrado, 4 mmol). La mezcla se dejó reposar durante 15 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42a**) (0,46 gm) como un diclorhidrato; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.24 (d, *J* = 20.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 3H), 7.95 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 5H), 7.64 (dt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 5.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 1H), 1.24 – 1.12 (m, 1H), 0.63 – 0.48 (m,

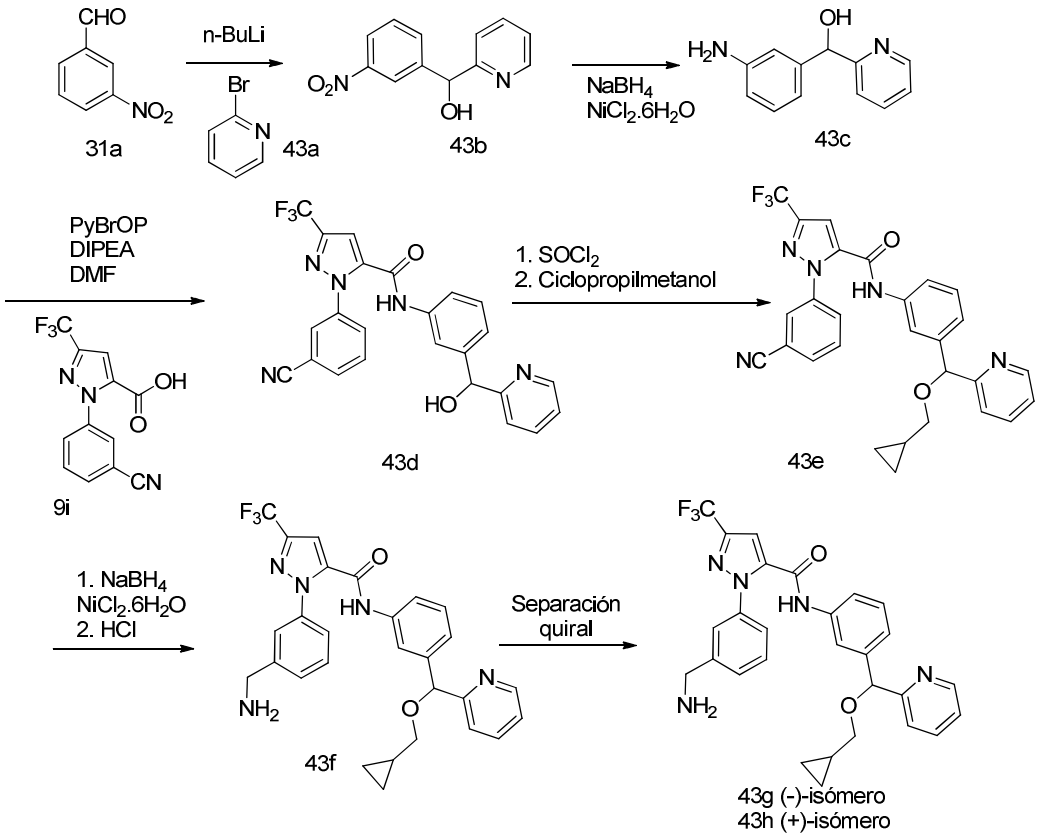
2H), 0.36 – 0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -120.62; MS (ES+) 538.3 (M+1); (ES-) 536.2 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_3N_5O \cdot 2.25HCl \cdot 1.25H_2O.0.5C_3H_9N$: C, 54.54; H, 5.44; Cl, 11.88; N, 11.47; encontrado: C, 54.34; H, 5.64; Cl, 12.12; N, 11.78

El siguiente método de SFC analítica se usó para verificar la pureza de los compuestos **42a** y **42b**

Columna	4,6 x 100 mm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: acetonitrilo (1:1) con 0,1 % de isopropilamina
Método isocrático	20 % de cosolvente a 4 ml/min
Presión del sistema	150 bar
Temperatura de columna	40 ^{o}C
Diluyente de muestra	metanol

Fracción 1 (**42b**)	1,6 (Rt)	min	463 mg	99,9 (ee)	%	97,1 (pureza)	%
Fracción 2 (**42a**)	2,9 (Rt)	min	461 mg	95,1 (ee)	%	96,5 (pureza)	%

Esquema 43



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**43f**); (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43h**);

Etapa 1: Preparación de (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**43b**)

A una solución de 2-bromopiridina (**43a**) (2,9 ml, 29,8

mmol) en éter (20 ml) a -78 °C, se agregó por goteo n-BuLi (19,00 ml, 30,4 mmol) y se agitó durante 30 min a -78°C. A la piridina 2-litiada se agregó por goteo una solución de 3-nitrobenzaldehído (**31a**) (4,50 g, 29,8 mmol) en THF (30 ml) a -78°C y se agitó a -78°C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**43b**) (1,246 g, 18 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.26 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H); MS (ES+): 231.1 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(piridin-2-il)metanol (**43c**)

A una solución de (3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**43b**) (1,152 g, 5,00 mmol) en metanol (30 ml), enfriada hasta

0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,297 g, 1,251 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,773 g, 20,02 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,100 ml, 10,18 mmol), se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener (3-aminofenil)(piridin-2-il)metanol (**43c**) (746 mg, 75 %) como una goma de color amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 6.56 – 6.50 (m, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H); MS (ES+): 223.1 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**43d**)

A una solución de (3-aminofenil)(piridin-2-il)metanol (**43c**) (0,983 g, 3,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,983 g, 3,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,90 ml, 28,1 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (1,676 g, 3,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 13 h y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43d**) (1,049 g, 65 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.44 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.65 (m, 4H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 6.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES+): 464.2 (M + 1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43d**) (0,48 g, 1,036 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,240 ml, 3,29 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al compuesto de cloro se agregaron ciclopropilmetanol (8,00 ml, 97 mmol), trietilamina (1,300 ml, 9,33 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. Se agregó trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C durante 14 h y a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43e**) (231 mg, 43 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.29 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9

Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 – 6.95 (m, 11H), 5.30 (s, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.98 – 0.80 (m, 1H), 0.38 – 0.21 (m, 2H), 0.08 – -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+): 540.2 (M + 23).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**43f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43e**) (30 mg, 0,058 mmol) en MeOH (2 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (3,0 mg, 0,013 mmol), y luego borohidruro de sodio (14,00 mg, 0,363 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,015 ml, 0,133 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0

a 9:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**43f**) (14 mg, 46 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.48-8.44 (m, 1H), 7.93 – 7.04 (m, 12H), 5.46 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 1H), 0.53 – 0.41 (m, 2H), 0.20 – 0.11 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, con intercambio de D_2O) δ 8.48 – 8.43 (m, 1H), 7.91 – 7.03 (m, 12H), 5.46 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.14-0.96 (m, 1H), 0.53 – 0.43 (m, 2H), 0.22 – 0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES+): 522.3 (M + 1).

A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43f**) (193 mg, 0,37 mmol) en acetona (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,123 ml, 1,480 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó al vacío para retirar el exceso de HCl y se disolvió en IPA (2 ml) con calentamiento para solubilizar. A la solución homogénea se agregó éter (40 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

diclorhidrato (**43f**) (0,227 g, 0,382 mmol, 103 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, óxido de deuterio) δ 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.25 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (ddd, J = 7.6, 5.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 2.5 Hz, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.14 (dt, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.46 - 3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 0.99 - 0.88 (m, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), 0.07 - -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O) δ -62.34; MS (ES-) 520.3 (M-1); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 1.9HCl \cdot H_2O$: C, 55.24; H, 4.95; Cl, 11.06; N, 11.50; encontrado: C, 55.59; H, 5.19; Cl, 10.91; N, 10.83.

Etapa 6: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43h**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**43f**) (158 mg) se separó mediante HPLC preparativa quiral usando CHIRALPAK AD-H, 5 µ, columna quiral de 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 90 % de hexano/ 10

% de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 254 nM, para obtener :

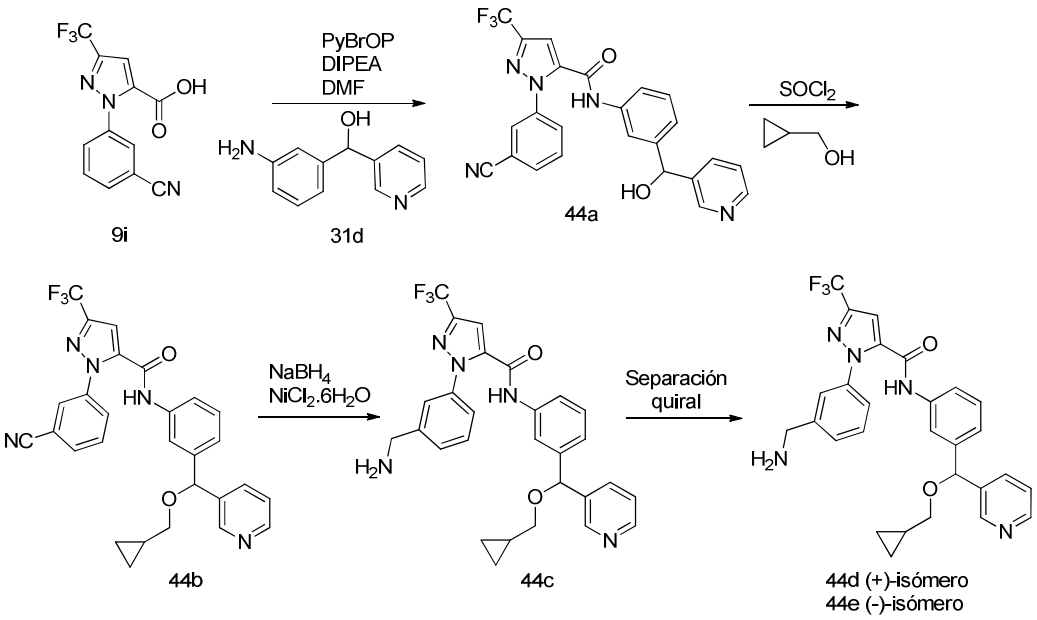
1. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43g**) (0,066 g, 98,2 % de ee, Rt = 10,432 min. Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min) para obtener 50 mg de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**43g**); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.50 – 8.43 (m, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 3H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.28 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 2.37 – 2.09 (m, 2H), 1.15 – 0.98 (m, 1H), 0.56 – 0.33 (m, 2H), 0.27 – 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.71; MS (ES+) 522.3 (M+1); (ES-) 556.3 (M+Cl); rotación óptica -11.04 (MeOH, 2.5); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 63.39; H, 5.13; N, 13.20; encontrado: C, 63.18; H, 5.13; N, 12.83; pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 25 cm, 0,8 ml/min, solvente: 75 % de hexano/ 24 % de EtOH /0,1 % de TEA, UV

= 260 nM, tiempo de corrida de 14 min, Rt = 6,157 min (pico 1, **43 g**, 100 %) 9,32 (pico 2, **43 h**, 0 %).

2. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43 h**) (0,071 g, 98,8 % de ee, Rt = 18,373 min). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min) para obtener 40 mg de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**43h**); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.37 – 8.24 (m, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.00 – 0.79 (m, 1H), 0.44 – 0.18 (m, 2H), 0.13 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+) 522.3 (M+1); (ES-) 556.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$: C, 62.85; H, 5.18; N, 13.09; encontrado: C, 63.17; H, 5.24; N, 12.70; rotación óptica +11.51 (MeOH, 2.05); pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 25 cm, 0,8 ml/min, solvente: 75 % de hexano/ 24

% de EtOH /0,1 % de TEA, UV = 260 nM, tiempo de corrida de 14 min, Rt = 6,157 min (pico 1, **43 g**, 0 % de ee) 9,313 (pico 2, **43 h**,100 % de ee).

Esquema 44



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**44c**); (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44d**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44e**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44a**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,463 g,

1,648 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-aminofenil)(piridin-3-il)metanol (**31d**) (0,33 g, 1,648 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,435 ml, 8,24 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (0,922 g, 1,978 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44a**) (0,653 g, 1,409 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7,1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.15 (d, J = 3.9Hz, 1H), 5.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98 ; MS (ES-) 462.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44a**) (0,24 g, 0,518 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,12 ml, 1,647 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregaron ciclopropilmetanol (5,00 ml, 60,4 mmol) y trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano y luego se agregó más trietilamina (0,5 ml, 3,59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 ^{o}C durante 2 h, a 100 ^{o}C durante 6 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44b**) (124 mg, 46 %) como una goma de color amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.60 – 8.55 (m, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.58 (m, 5H), 7.42 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 1H),

5.56 (s, 1H), 3.28 – 3.24 (m, 2H), 1.13 – 0.97 (m, 1H), 0.54 – 0.41 (m, 2H), 0.20-0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+): 518.3 (M + 1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**44c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44b**) (108 mg, 0,209 mmol) en MeOH (6 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (11,00 mg, 0,046 mmol) y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (50 mg, 1,296 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,05 ml, 1,296 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [dos veces con 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a

9:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**44c**) (0,042 g, 39 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.13 (m, 11H), 5.55 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.26 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 1.12-1.00 (m, 1H), 0.53 – 0.35 (m, 2H), 0.22 – 0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74; MS (ES+): 522.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44d**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44e**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**44c**) (231 mg) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 80 % de hexano/ 20 % de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 254 nM para obtener :

1. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-

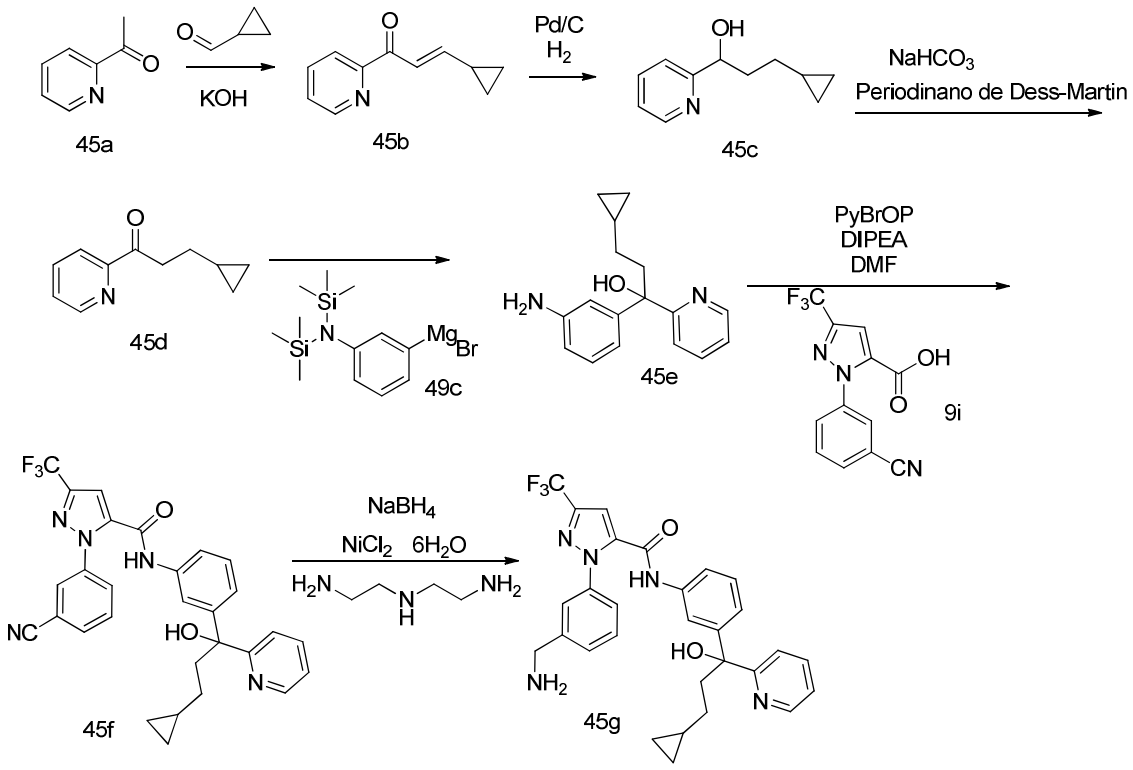
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44d**) (0,0791 g, Rt = 6,28 min, 99,8 % de ee). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min a una velocidad de flujo de 50 ml/min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**44d**) (60 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75 – 7.26 (m, 11H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.26 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 1.16 – 0.96 (m, 1H), 0.56 – 0.37 (m, 2H), 0.27 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+) 522.3 (M+1); (ES-) 520.3 (M+1); rotación óptica = +10.86 (metanol, 3.0). Pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H 76/24/0,1 (hexano/etanol/TEA) 0,8 ml/min UV 260 nM, tiempo de corrida de 14 min (temperatura 25 ^{o}C). R_t = 6,817 (100 %, pico 1, **44d**), R_t = 10,043 (0 %, pico 2, **44e**); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$: C, 62.85; H, 5.18; N, 13.09; encontrado: C, 62.90; H, 5.11; N, 12.73.

2. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44e**) (0,083 g, Rt = 8,961 min, 99,0 % de ee). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min a una velocidad de flujo de 50 ml/min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**44e**) (60 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.43 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.25 (dd, *J* = 6.9, 2.4 Hz, 2H), 1.16 – 0.96 (m, 1H), 0.56 – 0.34 (m, 2H), 0.27 – 0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+) 522.3 (M+1); (ES-) 520.3 (M+1); rotación óptica = -11.33 (metanol, 3.0); pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H 76/24/0,1 (hexano/etanol/TEA) 0,8 ml/min UV 260 nM, tiempo de corrida de 14 min (temperatura 25 ºC). R_t = 6,817 (0 % de ee, pico 1, **44d**), R_t = 9,943 (100 %, pico 2, **44e**); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$: C, 62.85; H,

5.18; N, 13.09; encontrado: C, 62.88; H, 5.12; N, 12.70.

Esquema 45



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**45g**)

Etapa 1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**45b**)

A una solución agitada de 1-(piridin-2-il)etanona (**45a**) (1,516 ml, 13,27 mmol) en metanol (100 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron ciclopropancarboxaldehído (1,5 ml, 19,90 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (1 N, 2,65 ml, 2,65 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró al vacío para retirar el

metanol. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución de carbonato de sodio, agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona pura (**45b**) (479 mg, 20,85 %), que era buena para usarse como tal a continuación, MS (ES+) 174.1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45c**)

A Pd/C (10 %, 0,230 g, 0,216 mmol) en metanol (50 ml), se agregó (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**45b**) (1,5 g, 8,66 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45c**) (1,02 g, 66,5 %) como un aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.46 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46(dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.58 (dt, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 1.83 (dddd, *J* = 13.6, 9.2, 7.2, 4.6 Hz, 1H), 1.66

(dtd, *J* = 13.3, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 1.22 (dt, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 2H), 0.73 – 0.58 (m, 1H), 0.41 – 0.29 (m, 2H), 0.03 – -0.06 (m, 2H); MS (ES+) 200.1 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (**45d**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45c**) (1 g, 5,64 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregaron $NaHCO_3$ (1,422 g, 16,93 mmol) y periodinano de Dess-Martin (4,79 g, 11,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente en 15 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml), y luego se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-1005 de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (**45d**) (836 mg, 85 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.73 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.13 – 7.87 (m, 2H), 7.77 – 7.56 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.83 – 0.67 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.08 – 0.01(m, 2H); MS (ES+)

176.1 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45e**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (**45d**) (400 mg, 2,283 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (2,283 ml, 2,283 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 g, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45e**) (365 mg, 59,6 %). Este era lo suficientemente puro para usarse como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.47 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.0, 7.3, 1.8 Hz, 1H),7.58 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.64 (ddd, *J* = 7.7, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 6.31 (ddd, *J* = 7.8, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.36 (ddd, *J* = 13.3,

11.1, 5.2 Hz, 2H), 1.17 – 0.89 (m, 2H), 0.60 (dqd, *J* = 11.9, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 0.39 – 0.26 (m, 2H), -0.04 – -0.17 (m, 2H); MS (ES+) 291.2 (M+23).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**45f**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (297 mg, 1,056 mmol) en DMF (6 ml), se agregaron 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**45e**) (340 mg, 1,267 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,471 ml, 8,45 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP, 541 mg, 1,161 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**45f**) (328 mg, 58,4 %); MS (ES+) 532.2 (M+1).

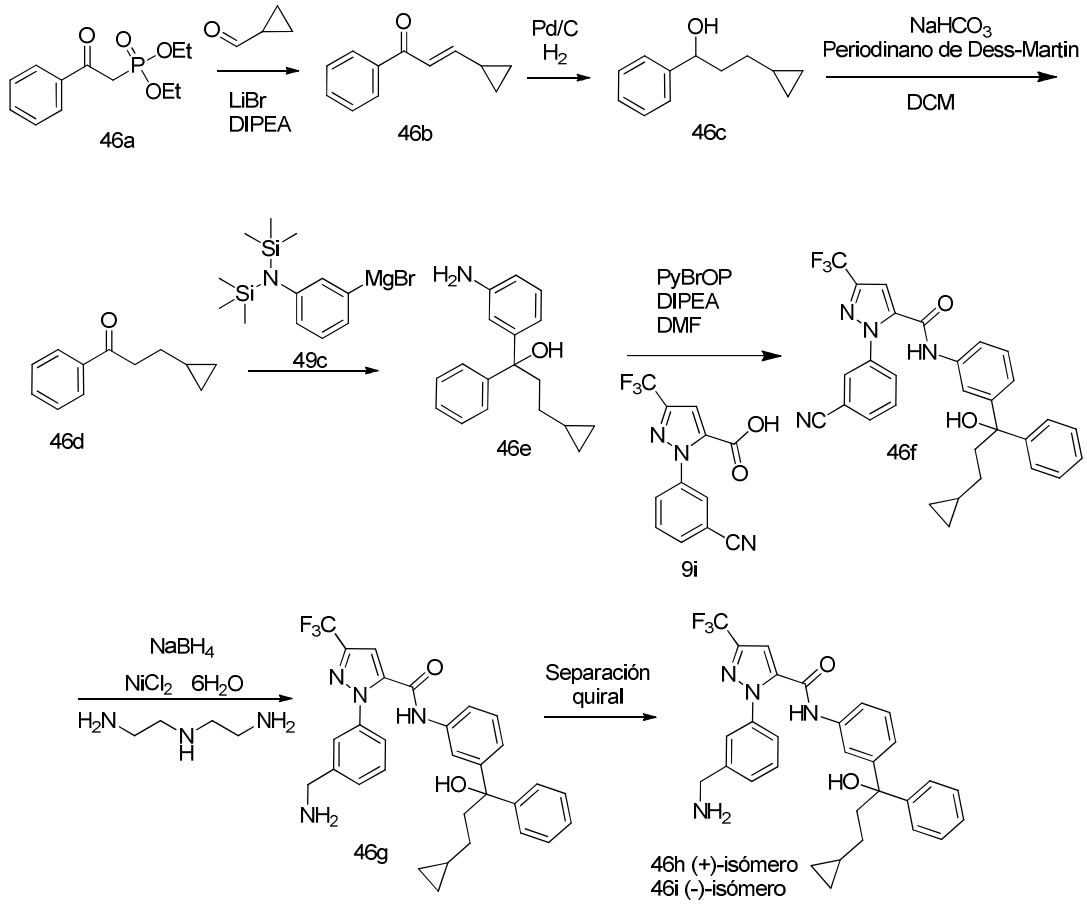
Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-

ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**45g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**45f**) (300 mg, 0,564 mmol) en metanol (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (29,2 mg, 0,123 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (133 mg, 3,53 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 15 minutos, se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,135 ml, 1,298 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) y (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30% de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (70 mg, 0,131 mmol, 23,16 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.68 - 8.48 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H),

7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 7.5, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.87 (s, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.33 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.12 (m, 2H), 0.78 - 0.56 (m, 1H), 0.49 - 0.32 (m, 2H), -0.01 (m, 2H); MS (ES+) 536.3 (M+1), (ES-) 534.1 (M-1), 570.0 (M+23).

Esquema 46



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**46g**), (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46h**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46i**)

Etapa 1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-ona (**46b**)

A una solución agitada de dietil 2-oxo-2-feniletilfosfonato (**46a**) (1,8 g, 7,02 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se agregaron LiBr (0,610 g, 7,02 mmol) y diisopropiletilamina (DIPEA, 2,454 ml, 14,05 mmol), luego se agregó por goteo ciclopropancarboxaldehído (0,529 ml, 7,02 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-ona (**46b**) (315 mg, 26,0 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.00 – 7.87 (m, 2H), 7.63 – 7.42 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 1H), 1.14 – 0.94 (m, 2H), 0.84 – 0.65 (m, 2H); MS (ES+): 173.1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol

(**46c**)

A una suspensión de Pd/C (10 %, 97 mg, 0,091 mmol) en acetato de etilo (35 ml) se agregó (E)-3-ciclopropil-1-fenilprop-2-en-1-ona (**46b**) (315 mg, 1,829 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0-30% de acetato de etilo en hexanos) para obtener (**46c**) (260 mg, 81 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 – 7.14 (m, 5H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (ddd, J = 7.3, 5.7, 4.4 Hz, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 2H), 1.35 – 1.08 (m, 2H), 0.72 – 0.59 (m, 1H), 0.43 – 0.28 (m, 2H), -0.04 (ddt, J = 5.2, 4.2, 2.0 Hz, 2H); MS (ES+): 199.1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**46c**) (0,250 g, 1,418 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C, se agregaron bicarbonato de sodio (0,336 g, 4,00 mmol), periodinano de Dess–Martin (1,191 g, 2,67 mmol), y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente en 15 min, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash

(gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d**)(150 mg, 60,7 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.47 (ddt, *J* = 8.2, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.81 – 0.59 (m, 1H), 0.41 – 0.24 (m, 2H), 0.04 – -0.05 (m, 2H); MS (ES+): 197.1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**46e**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d**) (150 mg, 0,861 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (1,722 ml, 1,722 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**46e**) (180 mg, 78 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.88 (t, *J*

= 7.8 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (ddd, *J* = 7.8, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.21(s, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.07 (ddd, *J* = 28.3, 13.6, 6.4 Hz, 2H), 0.61 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 0.40 – 0.26 (m, 2H), -0.09 (td, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 2H); MS (ES+): 290.2 (M+Na), MS (ES-): 266.1 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46f**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,008 g, 3,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), se agregaron 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**46e**) (1,15 g, 4,30 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,01 ml, 28,7 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 1,838 g, 3,94 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 a 100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-

fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46f**) (1,6 g, 84 %) que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.21 – 8.13 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 0.63 (s, 1H), 0.43 – 0.26 (m, 2H), -0.04 – -0.14 (m, 2H); MS (ES-) 529.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**46g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46f**) (0,77 g, 1,451 mmol) en metanol (75 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,075 g, 0,316 mmol), y luego tetrahidroborato de sodio (0,549 g, 14,51 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La reacción se agitó durante 15 min, se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,076 ml, 0,737 mmol), se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3

x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**46g**) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.45 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.11 (m, 6H), 5.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.78 (s, 2H), 2.30 (dd, J = 10.5, 5.8 Hz, 4H, 2H D_2O intercambiable), 1.06 (dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 2H), 0.62 (q, J = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), -0.08 (tt, J = 5.4, 2.8 Hz, 2H); espectrometría de masa (ES+) 535.3 (M+1), 557.3 (M+23), (ES-) 533.3 (M-1), 569.3 (M+35).

Etapa 7: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46h**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46i**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida racémica (**46g**) (367 mg) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante CHIRALPAK IC, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 50 % de hexano/ 49 % de DCM/ 1 % de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 280 nM, 25 °C, para obtener:

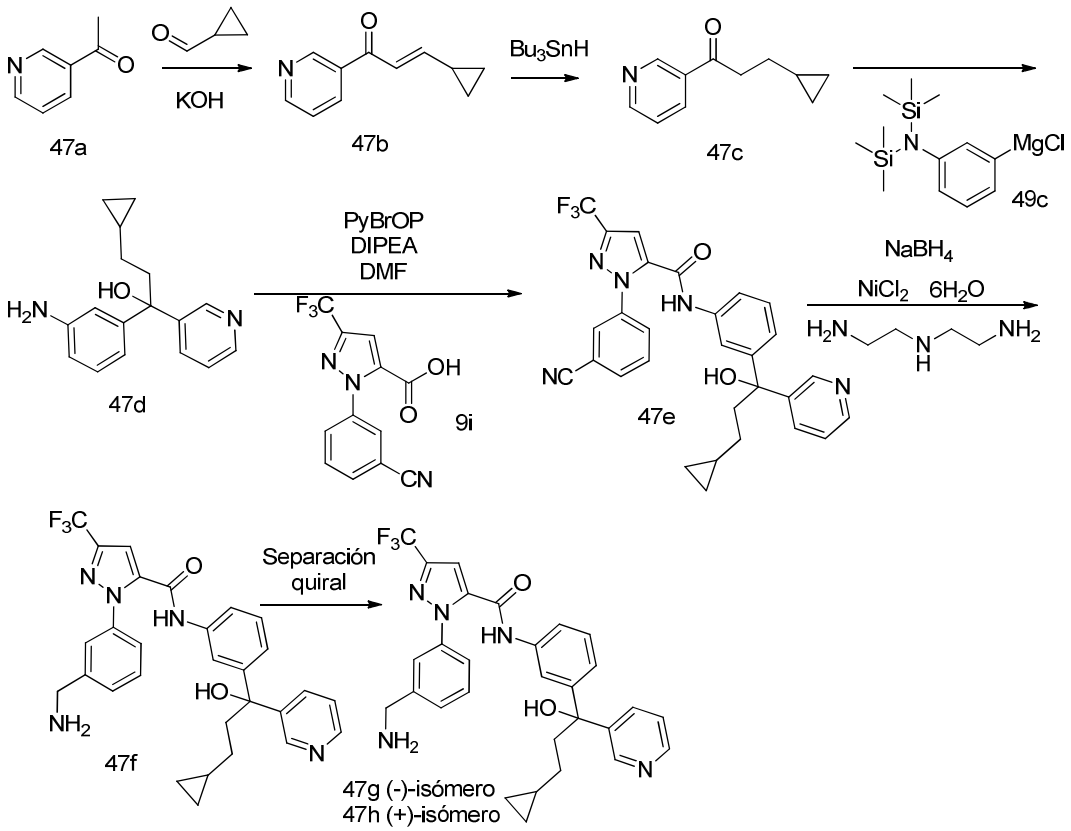
1. Pico 1 correspondiente a (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46h**) (101,9 mg, 97,1 % de ee); HPLC quiral (Rt = 8,975 min, 98,5689 % de pico 1, compuesto **46h**), (Rt = 10,075 min, 1,4311 % de pico 2, compuesto **46i**). Este compuesto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25-100 % de CMA-80 en cloroformo durante 25 min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46h**) (84 mg, 91,49 de ee); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = +1.674 [CH_3OH]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.68 (s, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.35 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.78 (s, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.61 (h, J = 6.4 Hz, 1H), 0.34 (dq, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), -0.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H); MS (ES+) 535.3 (M+1),

(ES-) 533.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_3N_4O_2 \cdot 0.75H_2O$: C, 65.74; H, 5.61; N, 10.22; C encontrado, 66.10; H, 5.82; N, 9.78.

2. Pico 2 correspondiente a (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46i**) (98,8 mg, 97,5 % de ee); HPLC quiral (Rt = 9,039 min, 1,2741 % de pico 1, compuesto **46h**) (Rt = 10,052, 98,7259 % de pico 2, compuesto **46i**). Este compuesto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 25 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46i**) (45 mg, 87,3 % de ee) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-)2.00 [CH_3OH, 0.505]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.35 – 7.11 (m, 6H), 5.48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.78 (s, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 2H), 1.36 – 1.00 (m, 3H), 0.62 (ddt, *J* = 10.5, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.47 – 0.30 (m, 2H), -0.08 (td, *J* = 5.4, 3.8 Hz, 2H); **^{19}F NMR** (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70; MS (ES+) 557.3 (M+Na); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_3N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$:

C, 66.84; H, 5.52; N, 10.39; encontrado: C, 66.90; H, 5.74; N, 10.04.

Esquema 47



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**47f**); (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47h**)

Etapa 1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**47b**)

A una solución agitada de 3-acetilpiridina (**47a**) (9,07

ml, 83 mmol) en metanol (200 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron ciclopropancarboxaldehído (9,95 ml, 132 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (solución 1 N, 16,51 ml, 16,51 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo crudo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución de carbonato de sodio, agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**47b**) (5,99 g, 41,9 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (td, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.80 (ddd, J = 4.9, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 7.57 (ddt, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 1.80 (dddd, J = 12.5, 10.4, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H); MS (ES+) 196.1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**)

A una solución agitada de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**47b**) (5,93 g, 34,2 mmol) en benceno (150 ml), se agregó tributilestannano (18,42 ml, 68,5 mmol) y

se calentó a reflujo. La reacción se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. El benceno se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**) (5,29 g, 88 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.70 (dddd, *J* = 12.0, 8.1, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 0.40 – 0.21 (m, 2H), 0.06 – -0.05 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**47d**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**) (2 g, 11,41 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (4,23 g, 14,27 mmol) a 0 °C. La reacción alcanzó temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (25 ml) y acetato de etilo (50 ml). La reacción se acidificó con ácido clorhídrico (10 ml, 3 N) y se agitó durante 15 minutos y se basificó con solución saturada de carbonato de potasio (20 ml), se extrajo con acetato de

etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (25 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**47d**) (3,0 g, 11,18 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.59 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.38 – 8.31 (m, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (ddd, *J* = 8.0, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.61 – 6.51 (m, 1H), 6.35 (ddd, *J* = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H, D_2O intercambiable), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2.35 – 2.18 (m, 2H), 1.21 – 0.94 (m, 2H), 0.62 (qt, *J* = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H), -0.07 (td, *J* = 5.3, 3.7 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47e**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,148 g, 7,64 mmol) en N,N-dimetilformamida (46,1 ml, 596 mmol), se agregó 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**47d**) (2,46 g, 9,17 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina

(10,64 ml, 61,1 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,92 g, 8,40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47e**) (3,63 g, 89 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 4H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 7.38 – 7.06 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.64 (s, 1H), 0.41 – 0.27 (m, 2H), -0.06 (dd, *J* = 5.8, 4.1 Hz, 2H); MS (ES-) 530.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**47f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-

ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47e**) (2,038 g, 3,83 mmol) en metanol (100 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (1,139 g, 4,79 mmol), y luego tetrahidroborato de sodio (1,451 g, 38,3 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (3,18 ml, 30,7 mmol) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol, se diluyó con agua (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido separado se recolectó mediante filtración. El sólido se suspendió en etanol (100 ml) y se concentró para retirar el agua. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**47f**) (575 mg, 1,074 mmol, 28,0 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.62 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.47 -

7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.77 (s, 2H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.09 (h, J = 6.7, 6.3 Hz, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H); espectrometría de masa (ES+) 536.3 (M+1), (ES-) 534.3 (M-1), 570.4 (M+35).

Etapa 6: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47h**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**47f**) (317 mg) se separó mediante HPLC preparativa quiral usando CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 85 % de hexano/ 15 % de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 254 nM, 25 °C; para obtener:

1. Pico 1 correspondiente a (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47g**) (0,193 g, 98,9 % de ee); HPLC quiral (Rt = 9,426 min, 99,4471 % de pico 1 para **47g**), (Rt =

11,592, 0,5529 % de pico 2 para **47h**); El pico 1 o el compuesto **47g** se volvieron a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo durante 13 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47g**) (124 mg de pico 1 puro); rotación óptica -4.87 (MeOH, 0.945); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 2H), 0.63 (dt, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.03 - -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.71. La base libre de compuesto **47g** se disolvió en metanol, y se agregaron (0,05 ml) de HCl 2 N en metanol. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47g**) (105 mg, 98,93 % de ee) como una sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s,

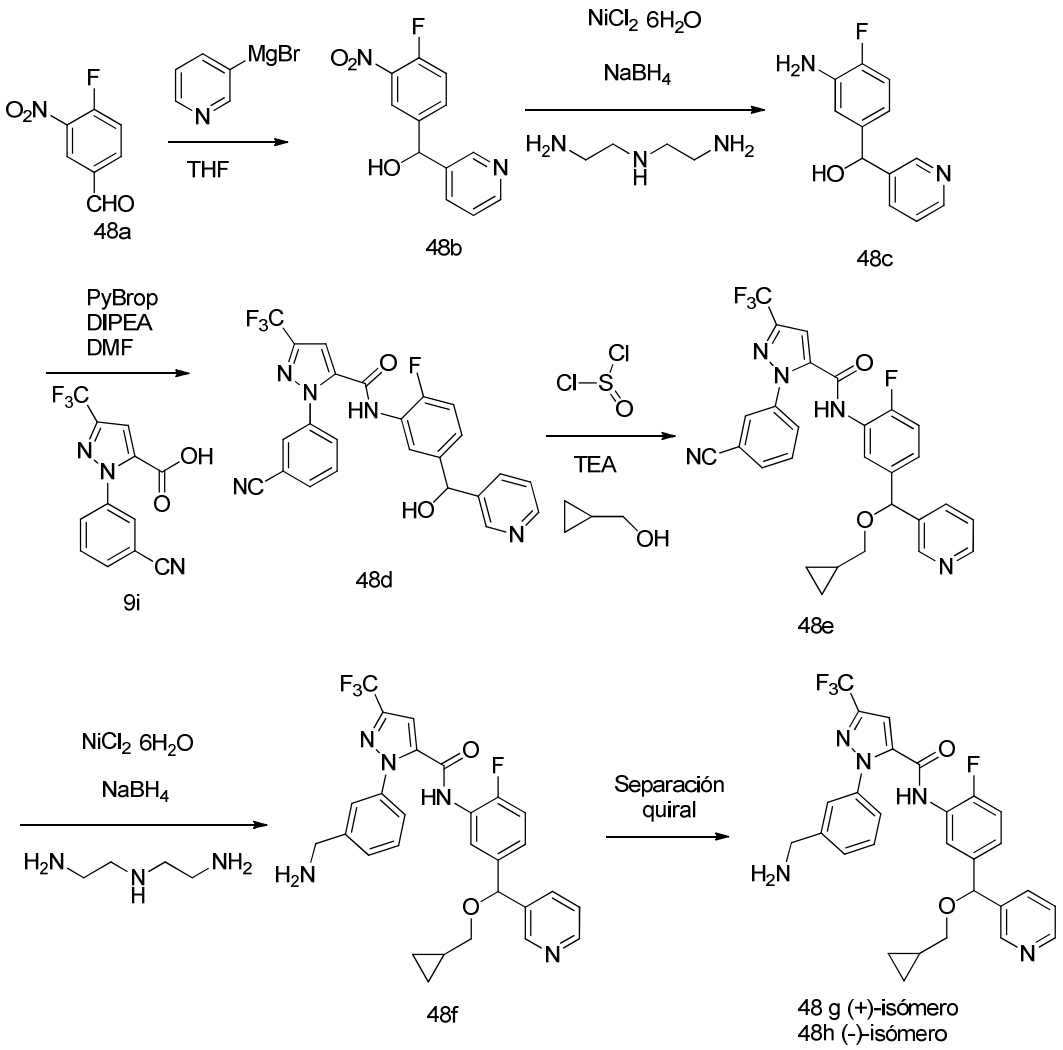
1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (dt, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 2H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), -0.07 (dt, J = 5.5, 2.7 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.75; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 570.3 (M+Cl); pureza de HPLC quiral verificada mediante CHIRALPAK AD-H, 0,8 ml/min, solvente: 85 % de hexano/15 % de EtOH/0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 40 °C; HPLC quiral (Rt = 13,443 min, 99,4653 % para el pico 1, compuesto **47g**), (Rt = 16,433, 0,5347 % para el pico 2, compuesto **47h**); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 0.75HCl$: C, 61.88; H, 5.15; Cl, 4.72; N, 12.44; encontrado: C, 62.02; H, 5.31; Cl, 4.55; N, 12.30

2. Pico 2 correspondiente a (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47h**) (0,248 g, 94,25 de ee); HPLC quiral (Rt = 9,347, 2,88 % de pico 1 para **47g**) (Rt = 11,47, 97,11 % de pico 2 para **47h**). El pico 2 o el compuesto **47h** se purificaron dos veces mediante cromatografía en

columna flash (24 gm y 12 g de gel de sílice, que se eluyeron con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo durante 13 min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47h**) (105 mg de pico 2 puro) como base libre; rotación óptica +4.76 (MeOH, 0.84); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.08 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.43 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.12 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71. La base libre de compuesto **47h** se disolvió en metanol, y se agregaron (0,05 ml) de HCl 2 N en metanol. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**47h**) (95 mg, 95,39 % de ee) como sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz,

1H), 7.78 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 5H), 7.47 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 3H), 5.80 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 1.22 - 1.05 (m, 2H), 0.78 - 0.60 (m, 1H), 0.48 - 0.30 (m, 2H), -0.01 (dt, J = 5.5, 2.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 570.3 (M+Cl); pureza de HPLC quiral verificada mediante CHIRALPAK AD-H, 0,8 ml/min, solvente: 85 % de hexano/15 % de EtOH/0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 40 °C; HPLC quiral (Rt = 13,617 min, 2,3061 % para el pico 1, compuesto **47g**), (Rt = 16,35, 97,6939 % para el pico 2, compuesto **47h**); análisis calculado para C29H28F3N5O2·0.65HCl·0.5H2O: C, 61.29; H, 5.26; Cl, 4.06; N, 12.32; encontrado: C, 61.20; H, 5.30; Cl, 4.04; N, 12.05.

Esquema 48



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**48f**); (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48g**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**48h**);

Etapa 1: Preparación de (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**48b**)

Una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (**48a**) (4,2 g, 24,84 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió hasta 0 °C y se trató con bromuro de piridin-3-ilmagnesio (99 ml, 24,84 mmol, solución 0,25 M en 2-metil THF), se agitó a 0 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**48b**) (3,104 g, 50 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (ddt, *J* = 15.0, 8.0, 2.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 11.3, 8.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 7.9, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.94 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.35; MS (ES^+): MS (ES+) 249.1 (M+1), MS (ES-) 495.1 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanol (**48c**)

A una solución agitada de (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**48b**) (3,456 g, 13,92 mmol) en metanol anhidro (120 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,827 g, 3,48 mmol), y luego borohidruro de sodio (1,054 g, 27,8 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/8, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (15,04 ml, 139 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La capa orgánica se combinó, se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanol (**48c**) (1,889 g, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo anaranjado.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.42 (dd, *J* =

4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.58 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.52 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.43; MS (ES^+): MS (ES+) 219.1 (M+1), 241.1 (M+Na), MS (ES+) 217.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48d**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,88 g, 10,23 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-3-il)metanol (**48c**) (1,861 g, 8,53 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (4,77 g, 10,23 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (DMF) (52 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (7,43 ml, 42,6 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se

filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-80 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48d**) (2,707 g, 5,62 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.20 (m, 3H), 6.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -122.90; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 482.2 (M+1), MS (ES-) 480.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48d**) (0,784 g, 1,629 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,356 ml, 4,89 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de

reacción se inactivó con ciclopropilmetanol (0,585 ml, 8,14 mmol), se agregó acetonitrilo (20 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanol (5,97 ml, 81 mmol), se agregaron acetonitrilo (20 ml), trietilamina (0,681 ml, 4,89 mmol) y se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48e**) (378 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 3.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (dddd, J = 14.8, 6.8, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 0.53 - 0.39 (m, 2H), 0.15 (dtd, J = 5.5, 3.7, 3.3, 1.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -122.10; MS (ES^+): MS (ES+) 536.2 (M+1), MS (ES-) 534.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**48f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48e**) (0,238 g, 0,444 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,158 g, 0,667 mmol), se agregó borohidruro de sodio (0,135 g, 3,56 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción se agitó durante 25 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,480 ml, 4,44 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**48f**) (0,129 g, 0,239 mmol, 53,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.25

(m, 4H), 5.59 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.15 - 0.96 (m, 1H), 0.56 - 0.35 (m, 2H), 0.23 - 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -122.56; MS (ES^+): MS (ES+) 540.2 (M+1), MS (ES-) 538.2 (M-1), 574.1 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$: C, 61.82; H, 4.72; N, 12.87; encontrado: C, 61.89; H, 4.91; N, 12.75.

Etapa 6: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48g**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48h**);

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**48f**) (725 mg) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante CHIRALPAK IC, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 80 % de hexano/ 20 % de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 320 nM, 25 °C, para obtener:

1. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48g**) (358,5 mg como pico 1, Rt = 6,758 min, 99,2473 % para el pico 1 (compuesto **48g**), Rt = 9,193 min, 0,7527 % para el pico 2

(compuesto **48h**), 97,1 % de ee para **48g**. Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con metanol en cloroformo durante 25 min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**48g**) (180 mg) como un sólido blanco; la base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**48g**) se disolvió en metanol, y se agregaron (4 ml) de HCl 2 N en metanol. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**48g**) (180 mg) como sal de diclorhidrato; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 4.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 1.06 (ddt, J = 9.3, 7.5, 2.8 Hz, 1H), 0.56 - 0.33 (m, 2H), 0.26 - 0.09 (m, 2H); MS (ES+) 541.3 (M+1), (ES-) 538.3(M-1), 574.3 (M+35);

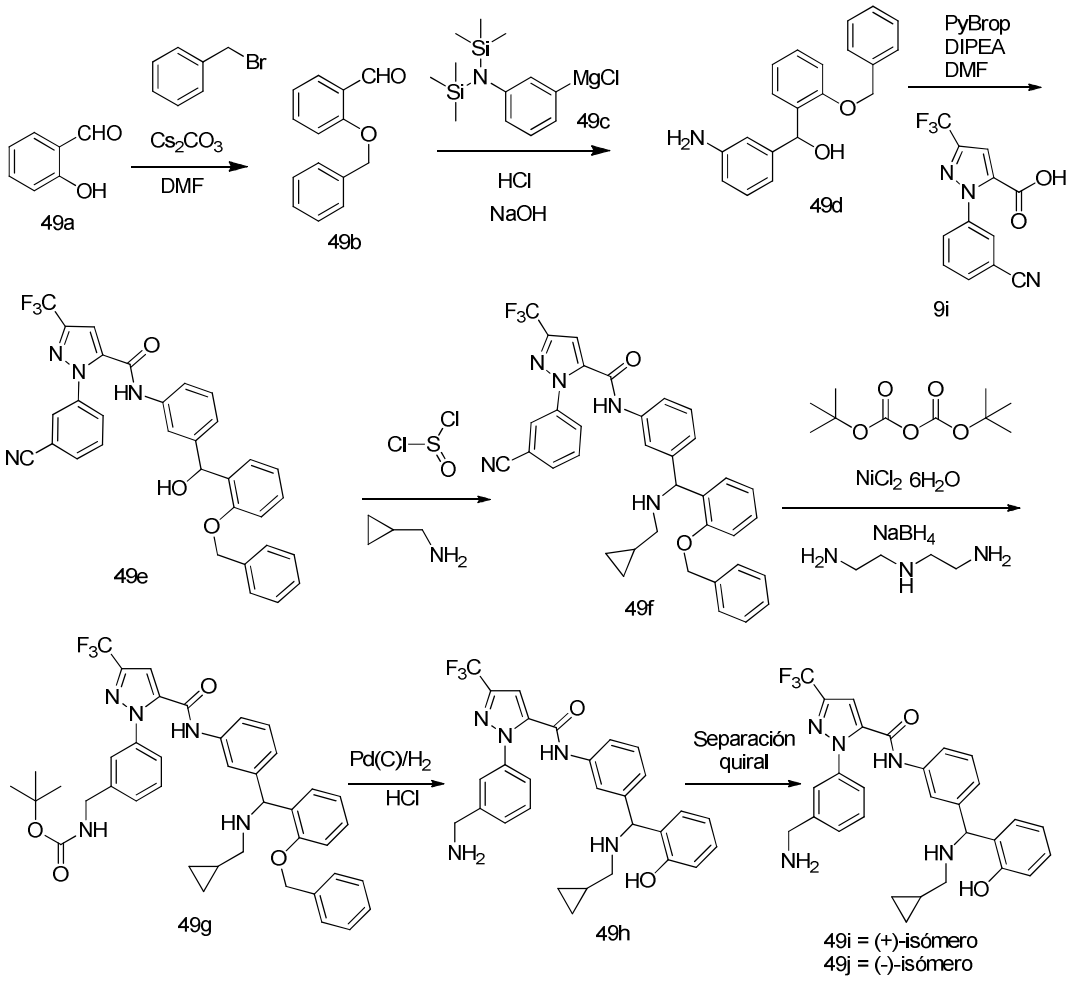
rotación óptica [α]D = +10.228 [CH3OH, 1.095]; pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 0,8 ml/min, solvente: 85 % de hexano/15 % de EtOH/0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 40 °C; C (Rt = 8,860 min, 99,1567 % para el pico 1, compuesto **48g**), (Rt = 14,127, 0,8433 % para el pico 2, compuesto **48h**) (98,31 % de ee para **48g**, sal de HCl); análisis calculado para $C_{28}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot 2.05HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 52.08; H, 4.77; Cl, 11.25; N, 10.84; encontrado: C, 52.07; H, 4.80; Cl, 11.46; N, 10.60

2. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48h**) (382,5 mg como pico 2, Rt = 6,861 min, 3,7692 % para el pico 1 (compuesto **48g**) Rt = 9,131 min, 96,2308 % para el pico 2 (compuesto **48h**), 92,4 % de ee para el compuesto **48h**. Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 25 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48h**) (0,255 g) como un sólido blanco. La base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-

il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**48h**) (245 mg) se disolvió en metanol (8 ml), y se agregó HCl 2 N (en metanol, 2,25 ml, 10 eq). La solución se [*omisión en el texto fuente*] y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se evaporó hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetoxi)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48h**) (238 mg), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (bs, 3H, D_2O intercambiable), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.60 (m, 4H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.17 – 0.97 (m, 1H), 0.59 – 0.37 (m, 2H), 0.25 – 0.11 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO d_6, D_2O) δ 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (td, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 2H), 1.05 (dq, J = 8.6, 5.2, 4.3 Hz, 1H), 0.57 –

0.40 (m, 2H), 0.26 – 0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 (d, J = 2.5 Hz), -121.44; MS (ES+) 540.3 (M+1), MS (ES-) 538.3 (M-1), 574.2 (M+Cl); rotación óptica [α]D = -9.16 [CH3OH, 0.83].

Esquema 49



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**49h**), (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49i**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49j**)

Etapa 1: Preparación de 2-(benciloxi)benzaldehído (**49b**)

A una solución de 2-hidroxibenzaldehído (**49a**) (3,98 ml, 38 mmol) en DMF (12 ml), se agregaron carbonato de cesio (15,48 g, 47,5 mmol) y bromuro de bencilo (4,97 ml, 41,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h y se inactivó con agua fría (50 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 50 ml) y se secó a presión reducida en P_2O_5 para obtener 2-(benciloxi)benzaldehído (**49b**)(6,524 g, 81 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 7.10 (tt, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 235.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**49d**)

A una solución de 2-(benciloxi)benzaldehído (3 g, 14,13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó solución de cloruro de 3-[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagnesio (**49c**) (16,96 ml, 16,96 mmol, solución 1 M en THF) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó a 0 °C con cloruro de hidrógeno (17,67 ml, 35,3 mmol), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio (21,20 ml, 42,4 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (75 ml), se

secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**49d**) (4,02 g, 93 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.16 (ddd, *J* = 8.9, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.03 - 6.82 (m, 3H), 6.56 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.09 (s, 2H), 4.93 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES^+): MS (ES+) 328.3 (M+Na), MS (ES-) 304.16 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49e**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,381 g, 4,91 mmol), (3-aminofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**49d**) (1,5 g, 4,91 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (2,75 g, 5,89 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (28,5 ml, 368 mmol) y *N*-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,28 ml, 24,56 mmol) en un flujo

positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49e**) (2,568 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 9.6, 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 6.91 (m, 4H), 6.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.09 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 591.2 (M+Na), MS (ES-) 567.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-

cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49f**)

A una solución de N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49e**) (2,491 g, 4,38 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,959 ml, 13,14 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente; después de 13 h, se agregó más cloruro de tionilo (0,959 ml, 13,14 mmol) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (2,63 ml, 30,7 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (7,51 ml, 88 mmol) y acetonitrilo (20 ml), y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se trató con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49f**) (1,168 g, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 3H), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.26 - 7.07 (m, 3H), 7.01 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 0.88 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 2H), 0.02 - -0.01 (m, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 622.3 (M+1), MS (ES-) 620.3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**49g**)

A una solución agitada de N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49f**) (1,11 g, 1,786 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,531 g, 2,232 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,540 g, 14,28 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,929 ml, 17,86 mmol), se agitó durante 30 minutos más y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo

con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol/cloroformo)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**49g**) (525 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.62 (s, 2H), 7.58 - 7.28 (m, 12H), 7.07 (dd, *J* = 50.3, 30.3 Hz, 4H), 5.21 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (d, *J* = 15.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.87 (s, 1H), 0.34 (s, 2H), -0.00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES^+): MS (ES+) 726.5 (M+1), MS (ES-) 724.4 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49h**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**49g**) (0,496 g, 0,683 mmol) en metanol (30 ml), se agregaron cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano) (4,27 ml, 17,08 mmol) y paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,218 g, 0,205 mmol). La

mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, la almohadilla de Celite se lavó posteriormente con metanol (2 x 25 ml) y acetato de etilo (25 ml). El exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se disolvió en isopropanol (15 ml), luego la solución se trató con etiléter (30 ml), se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en metanol, se filtró a través de un filtro de jeringa, y se bombeó el exceso de solvente. Este ciclo se repitió tres veces. Luego de estas etapas, el compuesto se secó a presión reducida para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49h**) (211 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.36 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.56 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.68 - 7.47 (m, 5H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.83 - 5.65 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.7, 5.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.64 (m,

2H), 1.22 - 1.07 (m, 1H), 0.54 (dt, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 2H), 0.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 10.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.38 (m, 8H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.75 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.09 (tt, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 0.69 - 0.45 (m, 2H), 0.40 - 0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75; MS (ES^+): MS (ES+) 536.3 (M+1), 534.3 (M-1), 570.3 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 6H_2O \cdot 2.75HCl$: C, 46.82; H, 5.79; Cl, 13.11; N, 9.41; encontrado: C, 47.02; H, 5.49; Cl, 12.78; N, 9.37.

Etapa 7: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49i**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49j**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**49h**) (1,09 g) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante CHIRALPAK AY-H, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 90 % de ACN/ 10 % de MeOH /0,1 % de DEA, UV = 320 nM, para obtener:

1. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49i**) (0,5415 g, >99 % de ee) Rt = 4,672 min (100 %) (como pico 1, para **49i**) Rt = 5,448 (0 % de pico 2, para **49j**). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**49i**) (0,31 g) como un sólido blanco. Rotación óptica +52.03 (MeOH, 1.18); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.31 (dq, *J* = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (dtd, *J* = 7.4, 4.5, 4.0, 1.7 Hz, 2H), 6.73 – 6.64 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 1.00 – 0.90 (m, 1H), 0.40 (dt, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 2H), 0.17 – 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.68; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 534.3 (M-1). La base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49i**) se disolvió en metanol, y se agregaron (2,5 ml) de HCl 2 N en metanol. La mezcla se

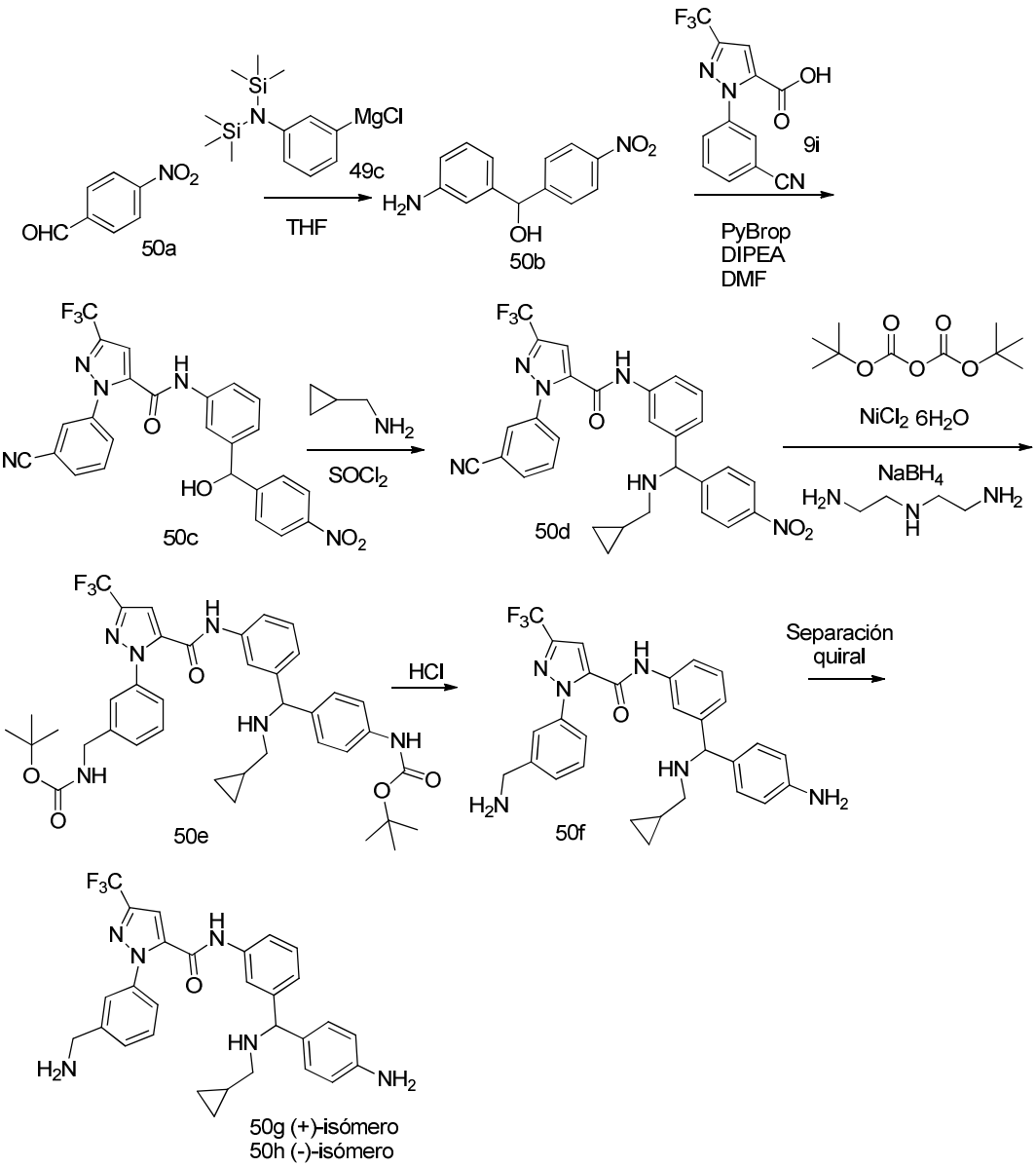
concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49i**) (300 mg) como una sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.88 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 4H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 6.97 – 6.84 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.8, 5.4 Hz, 2H), 2.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.19 – 1.01 (m, 1H), 0.65 – 0.46 (m, 2H), 0.38 – 0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 570.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 55.20; H, 5.19; Cl, 11.24; N, 11.10; encontrado: C, 55.37; H, 5.20; Cl, 10.80; N, 10.61.

2. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49j**) (0,670 g, 76,341 % de ee) Rt = 4,668 min (11,8295 %) (pico 1, para **49i**) Rt = 5,447 (88,1705 % de pico 2, para **49j**). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de metanol en cloroformo durante

30 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**49j**) (0,461 g) como un sólido amarillo ceroso. Rotación óptica -40.85 (MeOH, 2.11); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (q, J = 2.7, 1.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 10.0, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.1, 4.2, 2.4 Hz, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 0.40 (dt, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 0.17 – 0.03 (m, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.70 – 6.68 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 12.2, 7.0 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 0.51 – 0.29 (m, 2H), 0.08 (dt, J = 5.3, 2.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70.; MS (ES+) 536.3 (M+1), 534.3 (M-1). La base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49j**) (0,451 g) se disolvió en metanol (15

ml), y se agregaron (4,21 ml de HCl 2 N en metanol, 10 eq). La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**49j**) (386 mg), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 7.82 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.64 (dt, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.45 – 7.26 (m, 4H), 7.18 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.10 (s, 6H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.12 (s, 1H), 0.67 – 0.47 (m, 2H), 0.30 (h, J = 4.0 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 10.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 3.7, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 4.5, 2.1 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.22 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.18 – 0.99 (m, 1H), 0.71 – 0.47 (m, 2H), 0.40 – 0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76; MS (ES+) 536.3 (M+1), 534.3 (M-1), 570.3 (M+Cl).

Esquema 50



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**50f**); (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50g**) y (-)-1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50h**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(4-nitrofenil)metanol (**50b**)

A una solución de 4-nitrobenzaldehído (**50a**) (5 g, 32,4 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), se agregó solución de cloruro de 3-[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagnesio (**49c**) (36,0 g, 36 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y se inactivó con NH4Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 120 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener (3-aminofenil)(4-nitrofenil)metanol (**50b**) (3,524 g, 45 %) como una goma de color marrón oscuro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.59 – 6.49 (m, 2H), 6.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); MS (ES+) 245.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**50c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,381 g, 4,91 mmol), (3-aminofenil)(4-nitrofenil)metanol (**50b**) (1,19 g, 4,91 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (6,65 g, 13,98 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (80 ml) y *N*-etil-N-isopropilpropan-2-amina (20,00 ml, 115 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 120 ml), salmuera (120 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50c**) (3,8 g, 54 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 3H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.61 (m, 5H), 7.57 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.31 (d,

J = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+) 530.3 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50c**) (1,9 g, 3,74 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,790 ml, 10,67 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (4,60 ml, 33,0 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (5,49 g, 74,9 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, y luego se agregó acetonitrilo (45 ml), se agitó a 70 °C durante 19 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50d**) (466 mg) como una goma marrón, que era lo suficientemente pura para usarse

en la siguiente etapa; MS (ES+) 561.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((4-ter-butiloxicarbonil aminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**50e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-nitrofenil)-metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida obtenida (**50d**) (458 mg, 0,817 mmol) en metanol anhidro (12 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (540 mg, 2,451 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (105 mg, 0,442 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,540 g, 14,28 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,410 ml, 3,75 mmol), se agitó durante 30 minutos más y se concentró al vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (60 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil

3-(5-((3-((4-ter-butiloxicarbonil aminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**50e**) (81 mg, 3 % durante 2 etapas) como un sólido blanco, MS (ES+) 735.5 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((3-((4-ter-butiloxicarbonil aminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**50e**) (79 mg, 0,108 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno (1,2 ml, 4,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50f**) (41 mg) como una goma de color amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.65 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 –

7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.03 – 6.96 (m, 2H), 6.51 – 6.41 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.26 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 0.90 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 0.44 – 0.22 (m, 2H), 0.09 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.70; MS (ES+) 535.3 (M+1), (ES-) 533.3 (M-1); IR (pelet de KBr, cm^{-1}): 3441, 3005, 1616, 1558,1243; análisis calculado para $C_{29}H_{29}F_3N_6O \cdot 1.0\ H_2O$: C, 63.03; H, 5.65; N, 15.21; encontrado: C, 63.42; H, 5.41; N, 14.83.

Etapa 6: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50g**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50h**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**50f**) (0,201 g) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante columna CHIRALPAK IC, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 70 % de hexano/30 % de EtOH/0,1 % de DEA, UV = 254 nM, para obtener:

1. (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-

aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50g**) (0,091 g, Rt = 7,73 min (100 %), > 99,9 % de ee), rotación óptica +10.37 (MeOH, 0.54); ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.03 – 0.88 (m, 1H), 0.52 – 0.40 (m, 2H), 0.06 (qd, *J* = 4.5, 2.9 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 4H), 7.31 (dt, *J* = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 2H), 6.49 – 6.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.97 – 0.84 (m, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 2H), 0.09 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -63.72; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.71; MS (ES+) 557.3 (M+Na); (ES-) 533.3 (M-1). La base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50g**) (0,085 g, 0,159 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), y se agregó HCl (0,133 ml, 1,590 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y se codestiló dos

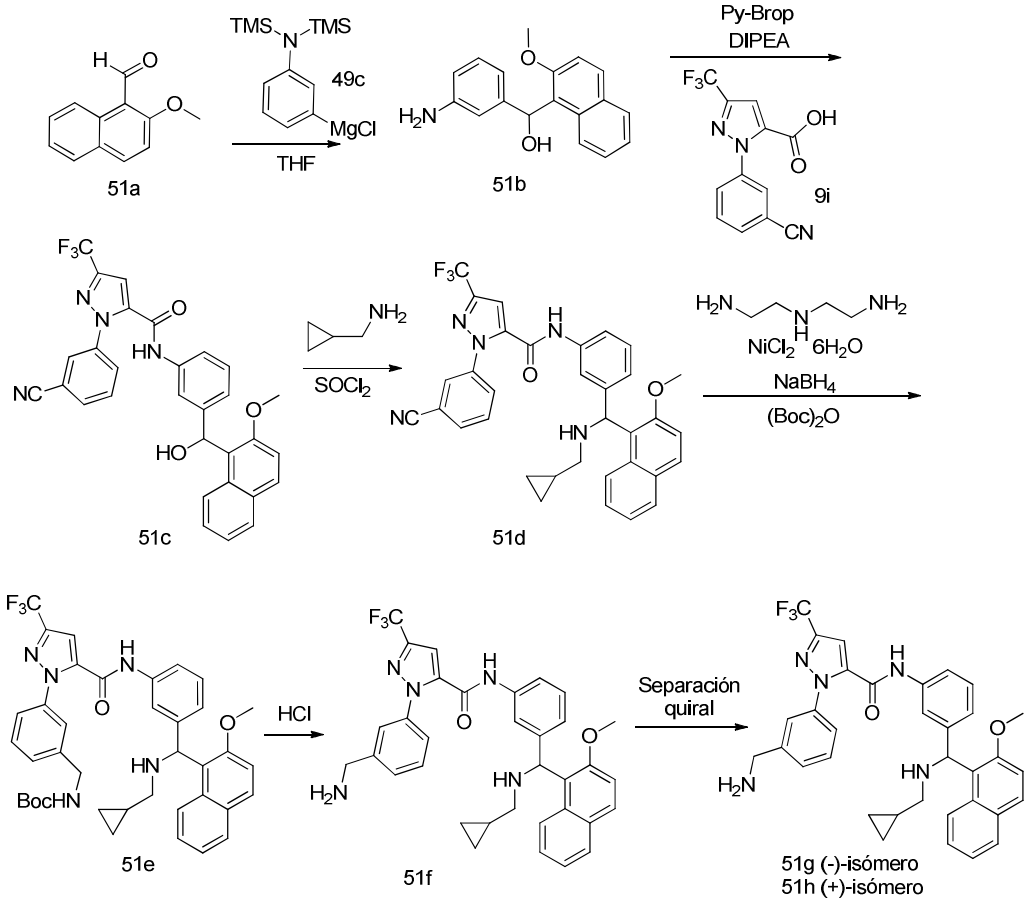
veces con cloroformo, se secó al vacío para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50g**) (0,07 g, 0,109 mmol) triclorhidrato como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 10.08 (s, 2H), 8.50 (s, 3H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 5H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.54 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.88 – 2.59 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 1H), 0.65 – 0.45 (m, 2H), 0.40 – 0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES+) 535.4 (M+1), 557.3 (M+Na); (ES-) 533.3 (M-1), 569.3 (M+Cl); análisis calculado para C29H29F3N6O·3HCl·1.75H2O: C, 51.56; H, 5.30; N, 12.44; encontrado; C, 51.68; H, 5.61; N, 11.54.

2. (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50h**) (0,132 g, Rt = 10,449 min (99,6604 %), > 99,4 % de ee); ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (ddq, *J* = 13.2, 6.1, 1.6 Hz, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.75 – 6.60 (m, 2H), 5.14 (s,

1H), 4.14 (s, 2H), 2.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.12 – 0.98 (m, 1H), 0.67 – 0.52 (m, 2H), 0.27 – 0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.80; MS (ES+) 535.4 (M+1); 557.3 (M+Na); (ES-) 569.3 (M+Cl). Este producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**50h**) (36 mg) de base libre como un sólido blanco. Rotación óptica -11.5 (MeOH, 1.8); la base libre anterior de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50h**) (0,036 g, 0,067 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), y se agregó HCl (0,056 ml, 0,673 mmol). La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y se codestiló dos veces con cloroformo, se secó al vacío para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-aminofenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**50h**) (0,04 g) triclorhidrato como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.12 – 9.91 (m, 2H), 8.47 (s,

3H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 7H), 7.44 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.23 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.44 (m, 2H), 0.39 – 0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES+) 535.4 (M+1); 557.4 (M+Na); (ES-) 569.3 (M+Cl); análisis calculado para C29H29F3N6O·3HCl·3H2O: C, 49.90; H, 5.49; N, 12.04; encontrado: C, 49.85; H, 5.49; N, 11.45.

Esquema 51



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**51f**); (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metanol (**51b**)

A una solución agitada de 2-metoxi-naftalen-1-carbaldehído (**51a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100

% de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-(4-metoxi-naftalen-1-il)-metanol (**51b**) (1,7 g, 94 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.67 – 6.60 (m, 1H), 6.56 (dt, *J* = 2.3, 1.2 Hz, 1H), 6.49 (dq, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.31 (ddt, *J* = 7.8, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); MS (ES+) 302.2 (M+Na), MS (ES-) 557.2 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de {3-[hidroxi-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,71 g, 6,085 mmol) en DMF (40 ml), se agregó (3-amino-fenil)-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metanol (**51b**) (1,7 g, 6,085 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,5 ml, 48,68 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 2,836 g, 6,085 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua (2 x 40 ml), salmuera (100 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El

residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener {3-[hidroxi-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51c**) (1,8 g, 54,5 % de rendimiento) como un líquido pálido pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 2H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.8, 8.1 Hz, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51d**)

A una solución de {3-[hidroxi-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51c**) (1,8 g, 3,317 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,74 g, 6,635 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,54 g, 49,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51d**) (1,05 g, 53 %) como un sólido pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 1H), 8.24 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 11.7, 8.1 Hz, 3H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.11 – 0.85 (m, 1H), 0.51 – 0.37 (m, 2H), 0.20 – 0.06 (m, 1H), 0.05 – -0.07 (m, 1H).

Etapa 4: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**51e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-

ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51d**) (1,0 g, 1,678 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,48 g, 2,01 mmol) y anhídrido de Boc (1,1 g, 5,036 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,38 g, 10,073 mmol) en porciones durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,5 ml, 4,197 mmol), luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**51e**) (0,8 g, 68,13 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 4.17 (d, *J*

= 6.2 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 14.6, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 18H), 0.34 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.00 (td, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), -0.08 – -0.25 (m, 1H), -0.21 – -0.39 (m, 1H), -0.65 – -0.87 (m, 1H).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**51f**)

A una solución de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**51e**) (0,8 g, 1,143 mmol) en metanol (16 ml), se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51f**) (170 mg, 24,8 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.25 (d, *J*

= 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.43 (m, 6H), 7.42 – 7.24 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.92 – 0.69 (m, 1H), 0.48 – 0.35 (m, 2H), 0.10 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES+) 600.4 (M+1); (ES-) 634.3 (M+Cl); 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51f**) (160 mg) se convirtió en sal de clorhidrato disolviendo la base libre en metanol (5 ml) y se trató con 10 equivalentes de HCl concentrado. La solución obtenida se concentró al vacío hasta secarse, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica diclorhidrato (**51f**) (100 mg, 53 %) clorhidrato como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.58 (s, 3H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.36 (m, 10H), 6.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (dt, *J* = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 1.12 (ddd, *J* = 12.4, 8.1, 4.9 Hz, 1H), 0.51 (dtt, *J* = 17.5, 9.3, 4.6 Hz, 2H), 0.34 – 0.10 (m,

2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES+) 600.4 (M+1); (ES-) 634.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 58.00; H, 5.37; Cl, 10.07; N, 9.95; encontrado: C, 58.06; H, 5.45; Cl, 9.93; N, 9.74

Etapa 6: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**51f**) (2 g) se separó usando HPLC preparativa quiral mediante columna CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 80 % de hexano/ 20 % de IPA/0,1 % de DEA, UV = 320 nM, 25 °C, para obtener:

1. Pico 1 (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) (904 mg, Rt = 5,191 min, pico 1 para el compuesto **51g,** 99,4822 %, Rt = 8,194, pico 2 para el compuesto **51h**, 0,5178, 98,96 % de ee). Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (25 g

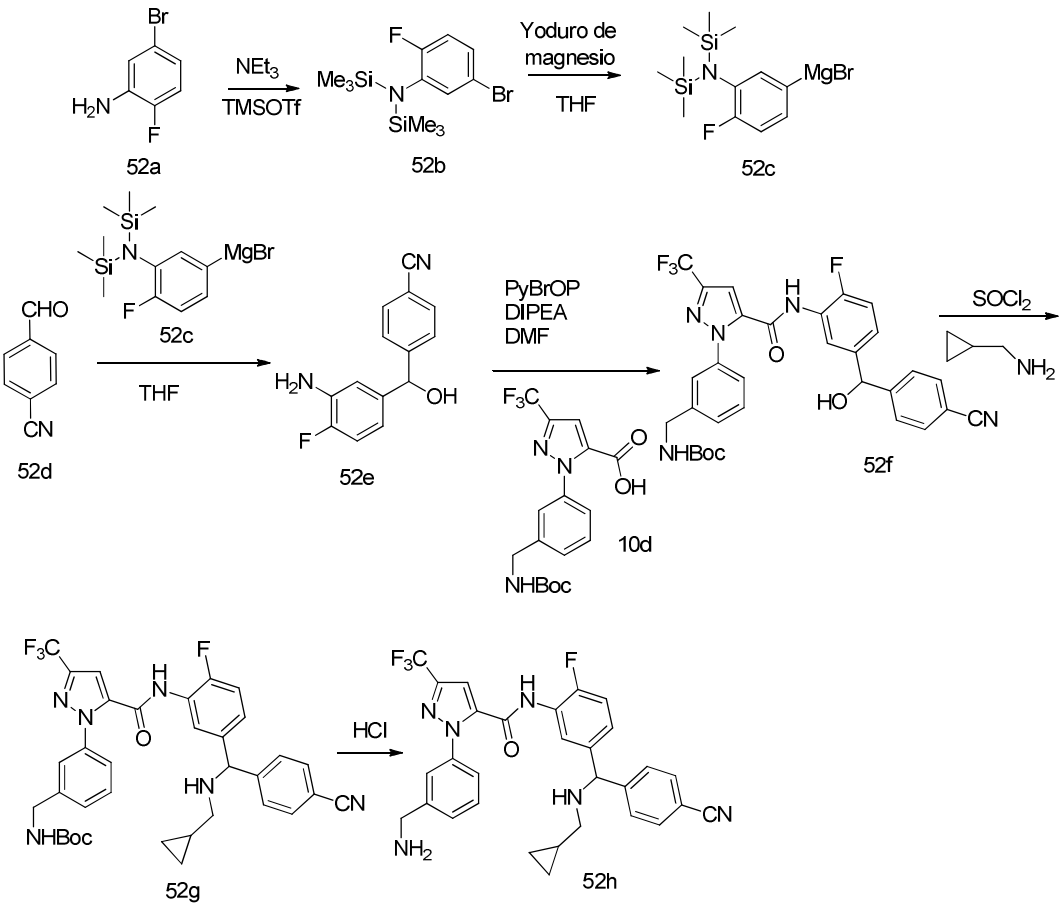
de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 25 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) (730 mg, 99,38 % de ee) como una base libre; rotación óptica -137.78 (MeOH, 1.645). La base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) (720 mg) se disolvió en metanol (8 ml), y se agregó HCl 2 N (en metanol, 2,25 ml, 10 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se evaporó hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51g**) (780 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (q, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 3H), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.11 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 0.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.42 – 0.27 (m, 2H), 0.08 – 0.02 (m, 1H), -0.04 – -0.16 (m, 1H);

análisis calculado para $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$: C, 56.91; H, 5.48; Cl, 9.88; N, 9.76; encontrado; C, 57.14; H, 5.42; Cl, 9.47; N, 9.98.

2. Pico 2 (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**) (922 mg, Rt = 5,271 min, pico 1 para el compuesto **51g**, 0,25785 %, Rt = 8,049, pico 2 para el compuesto **51h**, 99,4215, 97,67 % de ee). Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 25 min) para obtener la base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**) (0,753 g) como un sólido blanco; rotación óptica +131.32 (MeOH, 2.695). A (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**) (770 mg) de base libre en metanol (25 ml), se agregó HCl 2 N (en metanol, 6,5 ml, 10 eq.), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-

metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**51h**) (753 mg) clorhidrato como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.88 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.58 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.54 (m, 6H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 6.50 – 6.19 (m, 1H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 1.13 (h, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 0.50 (ttd, J = 13.2, 8.9, 4.3 Hz, 2H), 0.23 (ddq, J = 18.4, 9.2, 4.6 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 6H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 12.9, 6.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 1.08 (q, J = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 0.53 (dtd, J = 17.3, 9.4, 8.9, 4.7 Hz, 2H), 0.23 (dhept, J = 18.0, 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74; MS (ES+) 600.3 (M+1), MS (ES-) 598.3 (M-1), 634.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.75H_2O$: C, 56.55; H, 5.51; Cl, 9.82; N, 9.70; encontrado; C, 56.42; H, 5.40; Cl, 10.26; N, 9.66.

Esquema 52



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**52h**)

Etapa 1: Preparación de N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (**52b**)

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoroanilina (**52a**) (225 g, 1184 mmol) en trietilamina (3301 ml, 20 eq), se agregó trifluorometansulfonato de trimetilsililo (481 ml, 2664 mmol) a temperatura ambiente [Nota: durante la adición se generó calor, pero no fue necesario enfriar el matraz]. La

mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Las dos capas se separaron. [Nota: evitar exponer la solución al aire o a la humedad durante la separación]. La solución oscura inferior se descartó, y la capa superior se concentró al vacío para retirar el exceso de trietilamina. El residuo oleoso se transfirió a un matraz de 1000 ml y se destiló en alto vacío. El compuesto comenzó a destilarse a 100 °C a 0,5 mm/Hg. La primera fracción (alrededor de 15 ml) se descartó, la segunda fracción se recolectó lentamente a 100 °C, 0,5 mm/Hg, para obtener N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (**52b**) (364 g, 1089 mmol, 92 % de rendimiento). Esto siempre estaba recién preparado en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 0.08 (d, *J* = 0.6 Hz, 18H).

Etapa 2: Preparación de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**)

A virutas de magnesio (33,1 g, 1361 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó yodo (1,381 g, 5,44 mmol), y luego N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (**52b**) (4g) para activar la reacción durante alrededor de 5 minutos (el color del yodo se decoloró). En ese momento, el resto de la solución de N-(5-

bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (**52b**) (364 g, 1089 mmol) en tetrahidrofurano (1000 ml) se agregó lentamente durante un período de 3 h (la temperatura de reacción era de alrededor de 60 °C durante la adición. La solución de color gris oscuro resultante se agitó durante la noche para obtener bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (397 g, 1107 mmol, 102 % de rendimiento, aproximadamente solución 1 M) que se usó recién preparada en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de 4-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**52e**)

A una solución de 4-formilbenzonitrilo (**52d**) (6,56 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó reactivo de Grignard (**52c**) (63,0 ml, 50,4 mmol, ~0,8 M en THF), se agitó a 0 °C durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (acuoso, 100 ml), se agitó durante 3 h, se neutralizó con NaOH (2 N, acuoso) a pH = ~ 8. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200, 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a

19:1)] para obtener 4-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**52e**) (6,37 g) como una goma marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa). MS (ES+): 265.2 (M+23).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52f**)

A una solución de 4-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**52e**) (3 g, 12,38 mmol) en DMF (80 ml), se agregaron ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (4,77 g, 12,38 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,00 ml, 103 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 5,94 g, 12,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (200, 150 ml), salmuera (150 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52f**) (1,998 g) como un sólido amarillo

claro, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 632.3 (M+23).

Etapa 5: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52f**) (1,007 g, 1,652 mmol) en diclorometano (32 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,260 ml, 3,52 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,5 ml, 10,76 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (3,20 ml, 35,8 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó acetonitrilo (24 ml), se agitó a 70 °C durante 19 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en $MgSO_4$, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52g**) (244 mg, 3 % durante tres etapas) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.67 – 7.29 (m, 10H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.98 – 0.79 (m, 1H), 0.43 – 0.27 (m, 2H), 0.09 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -123.20; MS (ES+): 663.4 (M+1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**52h**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52g**) (85 mg, 0,128 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (1,400 ml, 5,60 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**52h**)

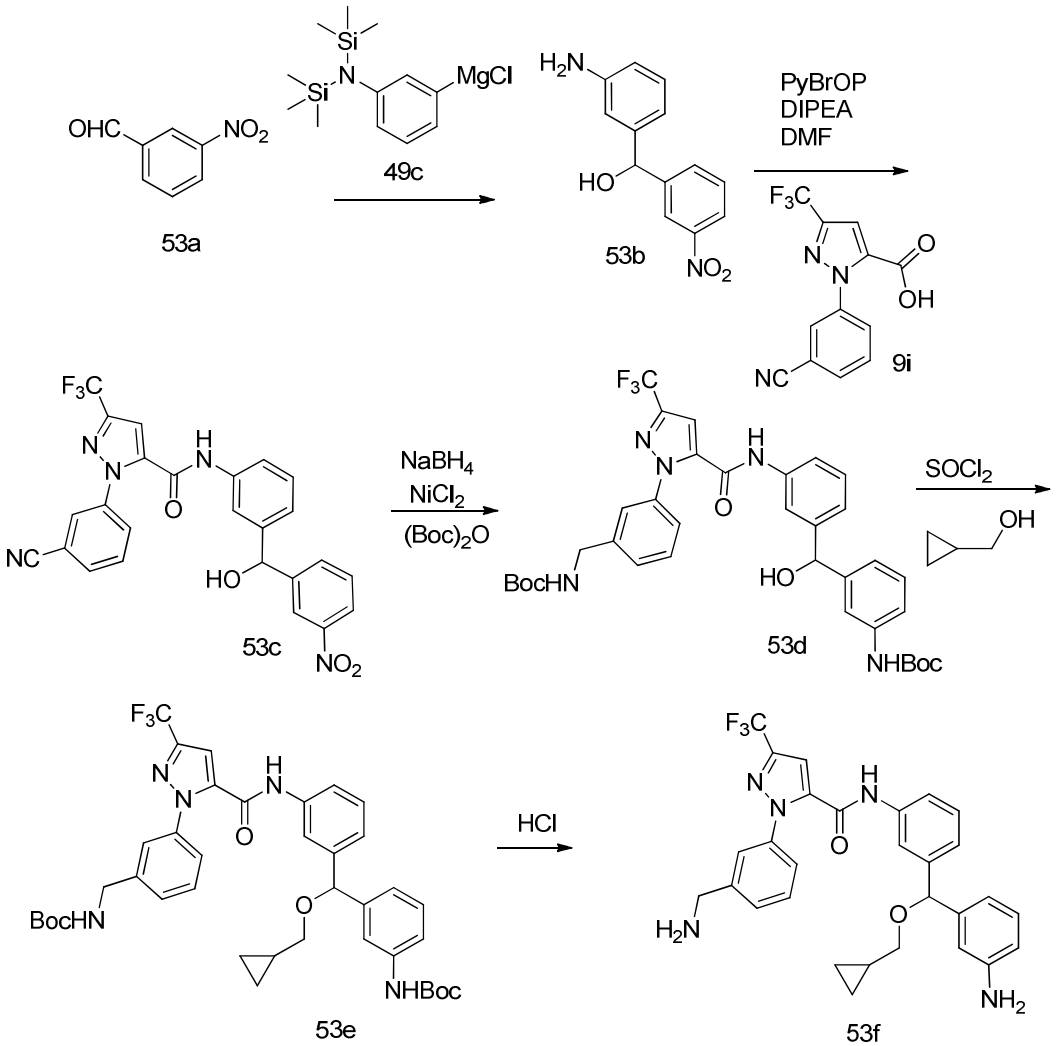
(40 mg, 55 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.82 (s, 1H), 10.43 (s, 2H), 8.42 (s, 3H), 7.95 (s, 5H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.62 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 5.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.84 – 2.63 (m, 2H), 1.28 – 1.03 (m, 1H), 0.66 – 0.45 (m, 2H), 0.44 – 0.14 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- *d6*, D_2O ex NMR) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 – 7.78 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 4H), 7.43 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.74 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.29 (d, J = 4.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- *d6*) δ -60.82 , -120.00; MS (ES+): 563.3 (M+1).

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**52h**) (21 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,04 ml), luego se concentró hasta secarse para obtener la sal de HCl de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**52h**)

(21 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.90 – 7.79 (m, 3H), 7.73 – 7.49 (m, 7H), 7.43 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.12 (s,

2H), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14-1.00 (m, 1H), 0.64-0.54 (m, 2H), 0.33 – 0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -119.99; MS (ES+): 563.3 (M+1); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2.0$ HCl·2.5 H_2O: C, 52.95; H, 4.89; N, 12.35; encontrado: C, 53.21; H, 4.95; N, 11.71.

Esquema 53



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-nitrofenil)metanol (**53b**)

A una solución agitada de 3-nitrobenzaldehído (**53a**) (3,02 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (24,00 ml, 24,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (12 N) (4,17 ml, 50,0 mmol), se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio (2 N) (30,0 ml, 60,0 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(3-nitrofenil)metanol (**53b**) (966 mg) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (ddt, *J* = 7.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 2H), 6.41 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); MS (ES+) 245.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1101 mg, 3,91 mmol), (3-aminofenil)(3-nitrofenil)metanol (**53b**) (956 mg, 3,91 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (1862 mg, 3,91 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (DMF) (22 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (5,50 ml, 31,6 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (180 ml), se lavó con agua (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53c**) (1,102 g, 56 %) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.1

Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.55 (m, 6H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98; MS (ES+) 530.2 (M+23).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((3- ter-butiloxicarbonilaminofenil) (hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato **(53d)**

Una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53c**) (0,865 g, 1,705 mmol) en MeOH (30 ml) se enfrió con hielo/agua y se trató con dicarbonato de di-ter-butilo (1,503 g, 6,82 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,218 g, 0,917 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,658 g, 17,05 mmol) durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,840 ml, 7,70 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (80 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (80 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna

flash [gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((3-((3- ter-butiloxicarbonilaminofenil) (hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato **(53d)** (547 mg, 47 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.55 – 7.08 (m, 11H), 6.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; (ES+) 704.4 (M+23).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**53e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((3-((3- ter-butiloxicarbonilaminofenil) (hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**53d**) (531 mg, 0,779 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,110 ml, 1,511 mmol); la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanol (5,80 ml, 70,1 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanol (5,80 ml, 70,1

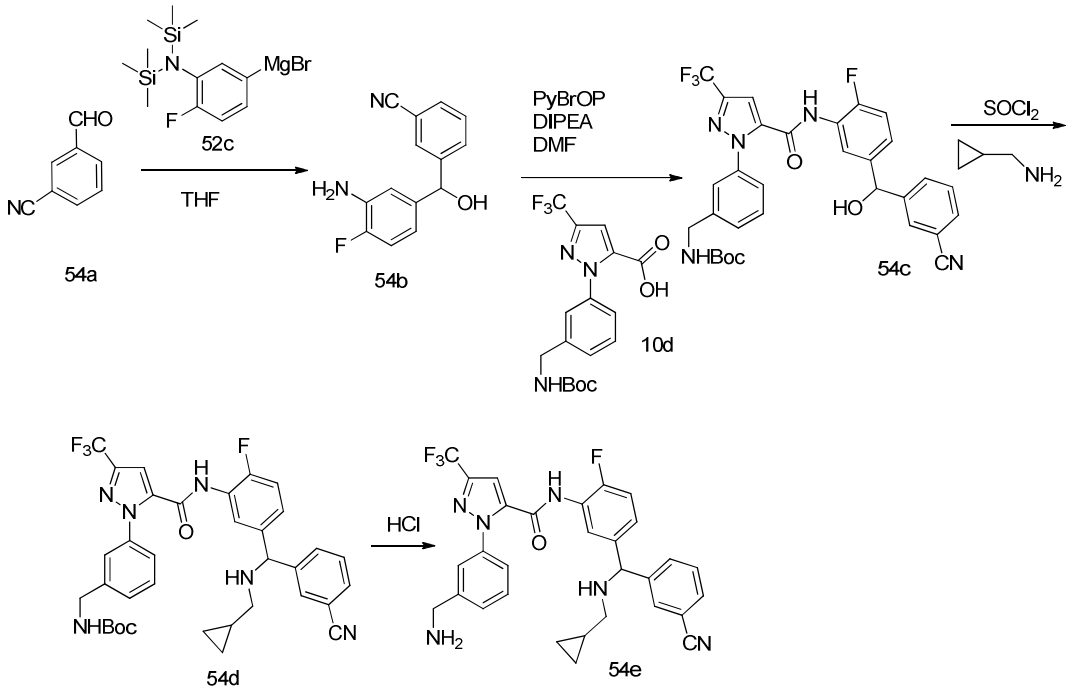
mmol), se agregó trietilamina (0,660 ml, 4,74 mmol) y se calentó a 100 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (80 ml), salmuera (70 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((3-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**53e**) (243 mg, 42 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.62 – 7.25 (m, 11H), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.12 – 0.97 (m, 1H), 0.52 – 0.39 (m, 2H), 0.21 – 0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; (ES+) 758.4 (M+23).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((3-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato

(**53e**) en metanol (20 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,230 ml, 2,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse al vacío (a < 30 °C). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53f**) (84 mg) como base libre. El producto purificado se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,16 ml), luego se concentró hasta secarse para obtener la sal de HCl de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53f**) (91 mg, 55 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (D_2O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.56 – 7.33 (m, 7H), 7.21-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (bs, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.08 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H), 0.97 – 0.81 (m, 1H), 0.40 – 0.26 (m, 2H), 0.08 – -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES+) 536.3 (M+1); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2.0$ HCl·2.0 H_2O: C, 54.04; H, 5.32; N, 10.87; encontrado: C, 53.63; H, 5.19; N, 10.78.

Esquema 54



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**54e**)

Etapa 1: Preparación de 3-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**54b**)

A una solución de 3-formilbenzonitrilo (**54a**) (29 g, 217 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó reactivo de Grignard recién preparado (**52c**) (245 ml, 221 mmol, ~ 0,9 M en THF), se agitó a 0 °C durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (acuoso 440 ml), se agitó durante 3 h, se neutralizó con NaOH (2 N, acuoso) a pH = ~ 8. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (600, 300 ml). Los

extractos combinados se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1) para obtener 3-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**54b**) (36,28 g) como una goma marrón que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 265.3 (M+23).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54c**)

A una solución de 3-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**54b**) (24,682 g, 102 mmol) en DMF (480 ml), se agregaron ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (35,0 g, 91 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (132 ml, 758 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 42,8 g, 91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 ml), se lavó con agua (500, 400 ml), salmuera (400 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con

hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54c**) (4,583 g, 5 % durante dos etapas) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.64 – 7.19 (m, 10H), 6.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -123.09; MS (ES+) 632.3 (M+23).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54c**) (1,333 g, 2,187 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,340 ml, 4,59 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (2,0 ml, 14,35 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (4,30 ml, 48,0 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó acetonitrilo (30 ml), se agitó a 70 °C durante 14 h y se

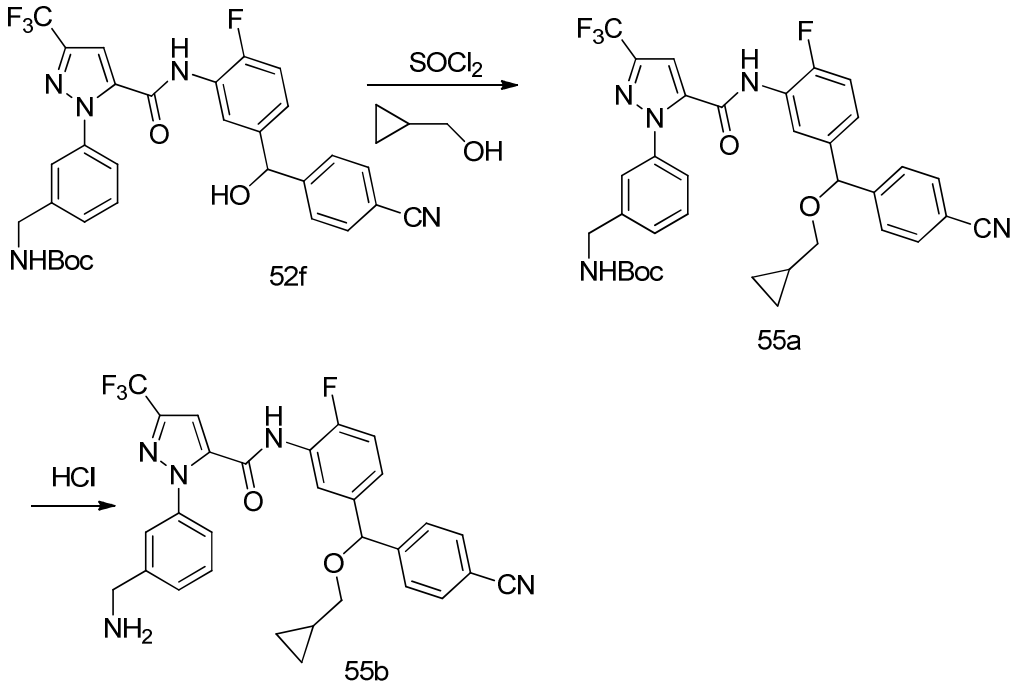
concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54d**) (184 mg, 13 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.70 – 7.30 (m, 10H), 7.22 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.00 – 0.80 (m, 1H), 0.45 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 , -123.20; MS (ES+) 663.4 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**54e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54d**) (161 mg, 0,243 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (2,60 ml, 10,40 mmol,

4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**54e**). El producto puro se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,14 ml), luego se concentró al vacío hasta secarse para obtener la sal de HCl de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**54e**) (74 mg, 48 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*, D2O ex NMR) δ 8.13 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 – 7.84 (m, 3H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.63 – 7.48 (m, 4H), 7.44 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 – 0.94 (m, 1H), 0.68 – 0.47 (m, 2H), 0.34-0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.82, -120.02; MS (ES+): 563.3 (M+1); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_6O$·2.0 HCl·3.0 H_2O: C, 52.26; H, 4.97; N, 12.19; encontrado: C, 52.26; H, 5.00; N, 11.72.

Esquema 55



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**55b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**55a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52f**) (5,4 g, 8,86 mmol) en diclorometano (50 ml) y trietilamina (7,51 ml, 53,9 mmol) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,254 ml, 17,19 mmol); la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de

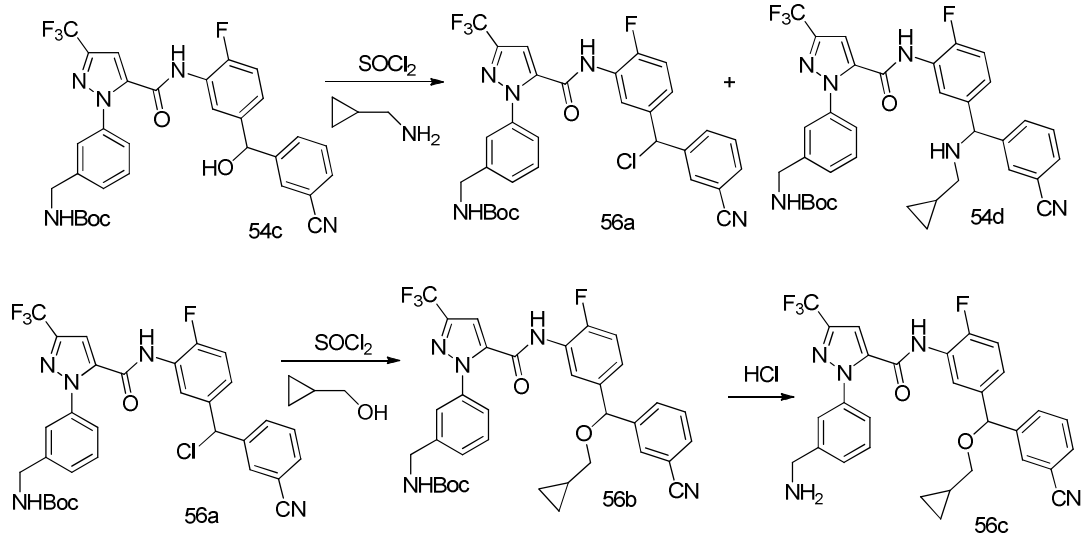
reacción se inactivó con trietilamina (7,51 ml, 53,9 mmol), ciclopropilmetanol (26,4 ml, 319 mmol) y se calentó con agitación a 105 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. Al residuo se agregó agua (100 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de hexanos/acetato de etilo) para obtener ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**55a**) (0,308 g, 5,24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+): 632.3 (M + 23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**55b**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato obtenido (**55a**) (43 mg, 0,065 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico (solución 2 M en metanol, 0,648 ml, 1,296 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se

concentró para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**55b**) (18 mg, 49,3 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.62 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 5H), 7.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (s, 1H), 0.51 - 0.40 (m, 2H), 0.20 - 0.08 (m, 2H); MS (ES+) 564.3 (M+1), (ES-) 562.3 (M-1), 598.2 (M+Cl).

Esquema 56



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-

cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**56c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**54c**) (1,333 g, 2,187 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,34 ml, 4,59 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (2,000 ml, 14,35 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (4,30 ml, 48,0 mmol) y se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó acetonitrilo (30 ml), se agitó a 70 °C durante 14 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener;

1. ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)bencilcarbamato (**54d**) (184 mg, 13 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.70 – 7.30 (m, 10H), 7.22 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.00 – 0.80 (m, 1H), 0.45 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 , -123.20; MS (ES+) 663.4 (M+1).

2. ter-butil 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56a**) (300 mg, 22 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 3H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.54 – 7.28 (m, 7H), 6.64 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -120.97; MS (ES+) 650.3 (M+23).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56b**)

Una solución de ter-butil 3-(5-(5-(cloro(3-cianofenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56a**) (0,26 g, 0,414 mmol) se trató con ciclopropilmetanol (3,10 ml, 37,5 mmol) y trietilamina (0,470 ml, 3,37 mmol), luego se agitó a 100 °C

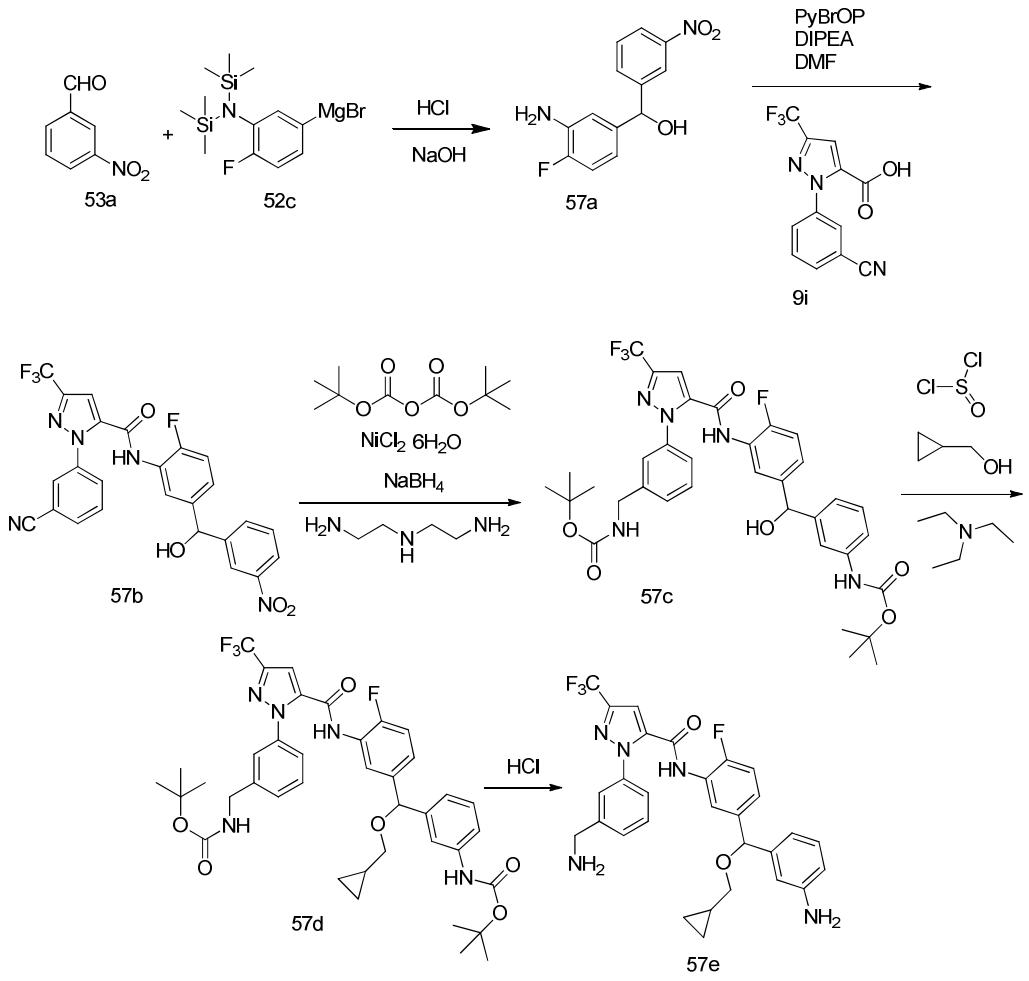
durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con agua (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56b**) (243 mg, 88 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.22 (m, 10H), 5.59 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.12 – 0.99 (m, 1H), 0.54 – 0.39 (m, 2H), 0.22 – 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -122.30; MS (ES+) 686.4 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**56c**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**56b**) (220 mg, 0,331 mmol) en metanol (24 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,170 ml, 2,039 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 23,5 h y se concentró al vacío

(a < 30 °C). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**56c**) (133 mg, 71 %) como una goma incolora. El producto purificado (69 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y luego se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,12 ml), luego se concentró hasta secarse para obtener una sal de HCl de goma incolora, (78 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.67 (s, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 4H), 7.63 – 7.47 (m, 6H), 7.37 – 7.23 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 1.15 – 0.95 (m, 1H), 0.54 – 0.37 (m, 2H), 0.27 – 0.04 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 5H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 1H), 0.54 – 0.39 (m, 2H), 0.18-0.11 (m, 2H).^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.82, -121.88; MS (ES+) 564.3 (M+1); (ES-) 562.3 (M-1); HPLC (94.54 %, t_R = 19.943 min); análisis calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot 1.0$ HCl·1.25 H_2O: C, 57.88; H, 4.61; N, 11.25; encontrado: C, 57.90; H, 4.57; N, 11.19.

Esquema 57



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57e**)

Etapa 1: (3-amino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanol (**57a**)

A una solución agitada de 3-nitrobenzaldehído (**53a**) (25,7 g, 170 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (170 ml, 170 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura

ambiente y se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (2 N, 213 ml, 425 mmol) a 0 °C, se agitó durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1/1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio (2 N, 255 ml, 510 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 750 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (1 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanol (**57a**) (4,638 g, 10 % de rendimiento) como un jarabe marrón oscuro.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 263.1 (M+1), MS (ES-) 523.2 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57b**)

En un matraz de un solo cuello de 500 ml, ácido 1-(3-

cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (5,91 g, 21,00 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(3-nitrofenil)metanol (**57a**) (4,59 g, 17,50 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 9,79 g, 21,00 mmol) se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (102 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,24 ml, 88 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml), y la capa se separó con agua (1 l), la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (500 ml), los orgánicos combinados se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57b**) (2,641 g, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.24 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 2H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.54 (m, 2H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 6.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H),

5.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H); MS (ES^+): MS (ES+) 548.2 (M+Na), MS (ES-) 524.7 (M-1); 560.3 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-((3-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57c**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57b**) (2,25 g, 4,28 mmol) en metanol anhidro (60 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo (3,74 g, 17,13 mmol) y se agitó durante 10 min. Luego se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,763 g, 3,21 mmol), borohidruro de sodio (1,620 g, 42,8 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 4 h. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C, en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (4,63 ml, 42,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con agua (75 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de

metanol/cloroformo)] para obtener ter-butil 3-(5-((5-((3-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57c**) (0,963 g, 1,376 mmol, 32,1 % de rendimiento) como un sólido rojo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.61 - 7.31 (m, 7H), 7.29 - 7.12 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -123.57; MS (ES^{+}): MS (ES+) 722.3 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de *ter*-butil 3-(5-((5-((ter-butoxicarbonil-3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57d**)

Una solución de ter-butil 3-(5-((5-((3-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57c**) (1,1 g, 1,572 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C se trató con cloruro de tionilo (0,222 ml, 3,05 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La solución se trató con trietilamina (1,332 ml, 9,56 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a esto se agregaron ciclopropilmetanol (11,70 ml, 141 mmol) y trietilamina (1,332 ml, 9,56 mmol), se concentró para

retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó más trietilamina (1,332 ml, 9,56 mmol) y se agitó a 115 °C durante 11 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta secarse. El residuo obtenido se trató con agua (25 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener *ter*-butil 3-(5-((5-((ter-butoxicarbonil-3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57d**) (0,521 g, 0,691 mmol, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (dq, *J* = 20.3, 7.8 Hz, 4H), 6.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 0.45 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 0.16 (dd, *J* = 5.6, 3.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -122.72; MS (ES^+): MS (ES+) 776.4 (M+Na), MS (ES-) 752.3 (M-1).

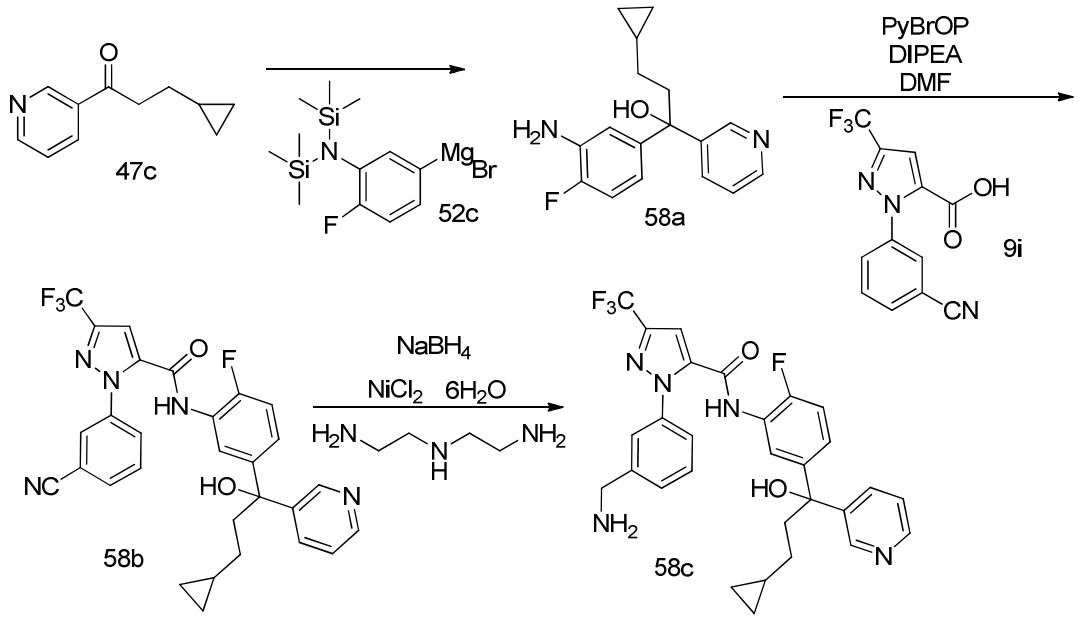
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-

aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-((ter-butoxicarbonil-3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57d**) (0,511 g, 0,678 mmol) en metanol (20 ml), se agregó por goteo cloruro de hidrógeno concentrado (HCl 12 N) (1,412 ml, 16,95 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de CMA80 en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57e**) (0,261 g, 70 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 - 6.36 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.89 (s, 2H), 3.19 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 2H), 1.11 - 0.94 (m, 1H), 0.54 - 0.38 (m, 2H), 0.23 - 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76, -123.05; MS (ES^+): MS (ES+) 554.3 (M+1), 588.2 (M-1).

Una solución de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57e**) (20 mg, 0,036 mmol) en metanol (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (0,217 ml, 0,434 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**57e**) (22 mg, 97 %), sal de clorhidrato, como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.35 (s, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 5H), 7.36 - 7.21 (m, 3H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.15 - 0.97 (m, 1H), 0.55 - 0.35 (m, 2H), 0.23 - 0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -122.33; MS (ES^+): MS (ES+) 554.3 (M+1), 576.3 (M+Na), 552.3 (M-1), 588.2 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 1.75H_2O \cdot 2HCl$: C, 53.30; H, 4.94; N, 10.72; encontrado: C, 53.37; H, 4.79; N, 10.67.

Esquema 58



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**58c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**58a**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**) (12 g, 68,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (88 ml, 79 mmol) a 0 °C. La reacción alcanzó temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (2 N, 100 ml, 200 mmol) a 0 °C, se agitó durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1/1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de

reacción se trató con hidróxido de sodio (2 N, 105 ml, 210 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**58a**) (15,3 g, 78 %) como un semisólido marrón; MS (ES+) 309.2 (M+Na), (ES-) 285.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**58b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (11,99 g, 42,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (257 ml, 3326 mmol), se agregaron 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**58b**) (14,65 g, 51,2 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (59,4 ml, 341 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP) (21,86 g, 46,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml), se lavó con agua (2 x 500

ml), salmuera (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de una mezcla de etilacetato: metanol (9:1) en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**58b**) (19,9 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.54 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 3H), 7.61 (dd, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 0.64 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.40 – 0.28 (m, 2H), -0.07 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 2H); MS (ES+): 550.3 (M + 1).

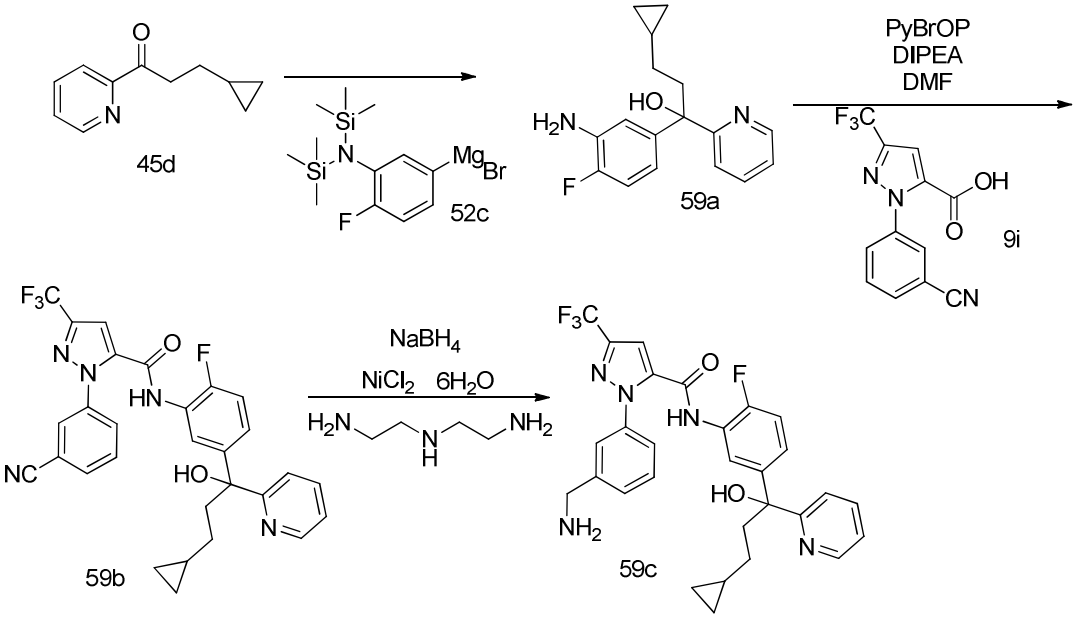
Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**58c**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**58b**) (10 g, 18,20 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de

níquel(II) hexahidrato (5,41 g, 22,75 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (6,88 g, 182 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (15,09 ml, 146 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido separado se recolectó mediante filtración. El sólido se suspendió en etanol (100 ml) y se concentró hasta secarse para retirar el agua. El residuo se disolvió en metanol y se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**58c**) (2,56 g, 25,4 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.62 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.80 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.78 (s, 2H), 2.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.63 (p, J = 7.3, 6.5 Hz, 1H), 0.39 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (dt, J =

5.5, 2.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 , -123.95; MS (ES+): 554.3 (M + 1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 1.5H_2O$: C, 59.99; H, 5.21; N, 12.06; encontrado: C, 60.07; H, 4.86; N, 11.68.

Esquema 59



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (**45d**) (13,09 g, 74,7 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (93

ml, 93 mmol) a 0 °C. La reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a la misma temperatura. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (25 ml) y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico (10 ml, 3 N), se agitó durante 15 minutos y se basificó con solución saturada de carbonato de potasio (20 ml). La mezcla se extrajo con etilacetato (3 x 100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (25 ml), se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante combiflash (80 g de gel de sílice) que se eluyó con CMA 80 en cloroformo para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol puro (**59a**) (9,95 g, 46,5 %) como un sólido incoloro; MS (ES+): 309.2 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (7,32 g, 26,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (157 ml, 2032 mmol), se agregaron 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**) (8,951 g, 31,3 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (36,3 ml, 208 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP,

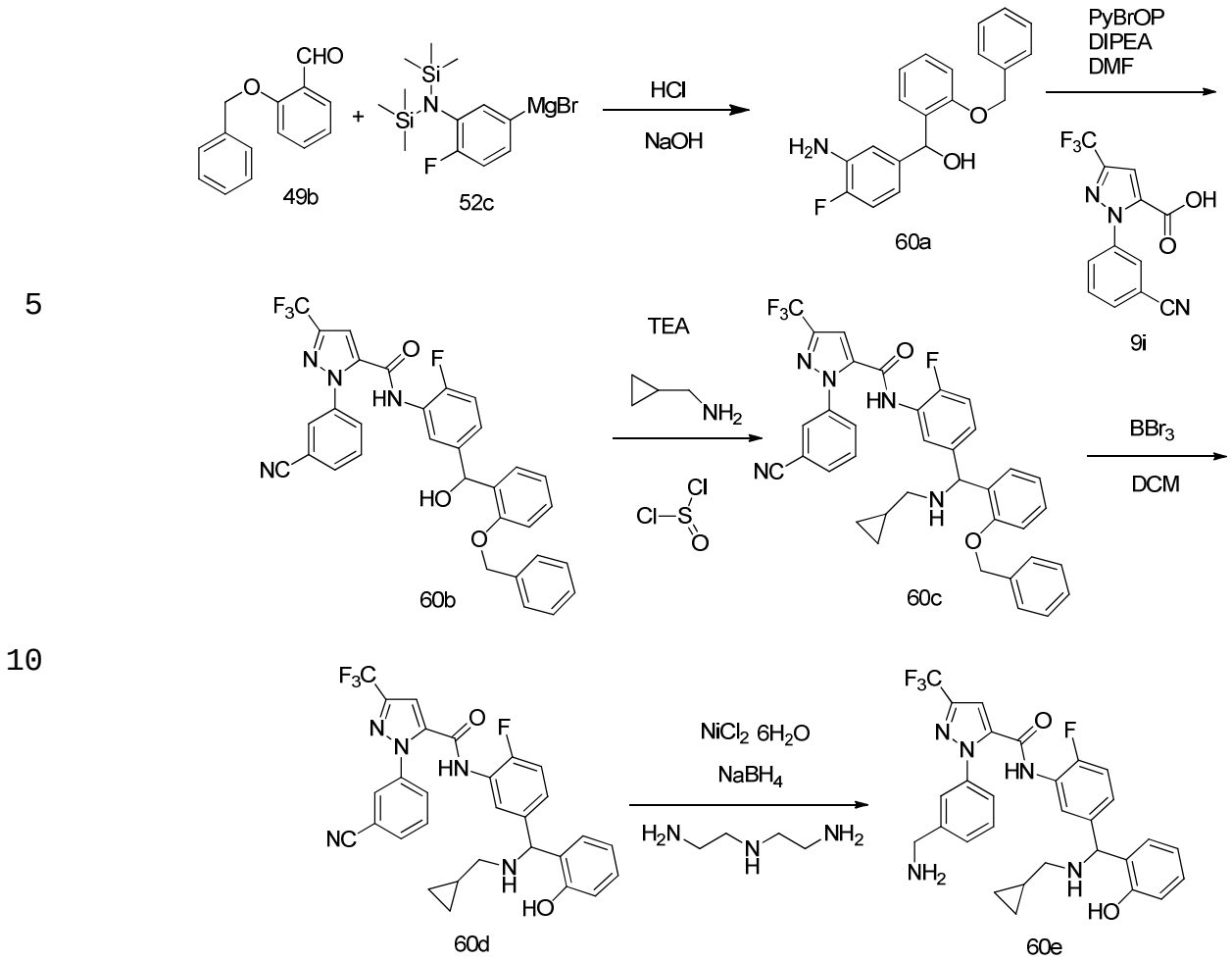
13,36 g, 28,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1000 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml) y se lavó con agua (2 x 500 ml), salmuera (300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de una mezcla de acetato de etilo: metanol (9:1) en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59b**) (9,42 g, 65,8 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.52 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 5H), 7.42 (ddd, *J* = 8.8, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 5.84 (s, 1H, D2O intercambiable), 2.47 – 2.29 (m, 2H), 1.02 (qt, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 2H), 0.59 (ddt, *J* = 10.3, 7.0, 3.7 Hz, 1H), 0.39 – 0.26 (m, 2H), -0.05 – -0.17 (m, 2H); MS (ES+): 572.3 (M + 23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59c**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59b**) (8,9 g, 16,20 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (4,81 g, 20,24 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (6,13 g, 162 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (13,43 ml, 130 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido separado se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en cloroformo (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**59c**) (4,56 g, 50,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.51 (s,

1H, D2O intercambiable), 8.49 (dt, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (ddt, *J* = 7.8, 5.5, 2.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 5.83 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.78 (s, 2H), 3.342 (s, 2H, D2O intercambiable), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 1.00 (ddd, *J* = 25.9, 14.0, 7.2 Hz, 2H), 0.68 – 0.49 (m, 1H), 0.40 – 0.24 (m, 2H), -0.10 (dd, *J* = 5.5, 3.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71 , -124.32 ; MS (ES+): 554.3 (M+1); análisis calculado para C29H27F4N5O2(H2O)0.25: C, 62.39; H, 4.96; N, 12.55; encontrado: C, 62.09; H, 5.05; N, 12.51.

Esquema 60



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60e**)

Etapa 1: (3-amino-4-fluorofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**60a**)

A una solución agitada de 2-(benciloxi)benzaldehído (**49b**) (31,8 g, 150 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (150 ml, 150 mmol) a 0 °C durante

un período de 30 min. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 2 N (188 ml, 375 mmol) durante un período de 30 min y se agitó durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (225 ml, 450 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (1 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**60a**) (19,54 g, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.17 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.71 (m, 2H), 6.43 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.09 (s, 2H), 5.01 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.98; MS (ES^+): MS (ES+) 346.2 (M+Na), MS (ES-) 322.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60b**)

En un matraz de un solo cuello de 1 l, ácido 1-(3-

cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (12,67 g, 45,1 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(2-(benciloxi)fenil)metanol (**60a**) (12,14 g, 37,5 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (21,00 g, 45,1 mmol) se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (218 ml, 2816 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32,7 ml, 188 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (750 ml), y la capa se separó con agua (2 l), la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 400 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [1 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60b**) (15,16 g, 25,8 mmol, 68,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 5H), 7.16 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 3H), 7.06 - 6.92 (m,

2H), 5.98 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97 , -123.49; MS (ES^+): MS (ES+) 609.3 (M+Na); MS (ES+) 585.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60c**)

A una solución de N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60b**) (14,91 g, 25,4 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (3,71 ml, 50,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y se mantuvo a 0 °C. El análisis de TLC mostró que la reacción estaba incompleta, luego se agregó un equivalente más de cloruro de tionilo (3,02 g, 25,4 mmol) a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (11,35 ml, 81 mmol), y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (22,05 ml, 254 mmol) y acetonitrilo (120 ml), y se agitó a 80 °C durante 16 h. En ese momento, el análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1/1, v/v) mostró conversión máxima; la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna flash (1 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60c**) (9,25 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (tdd, J = 7.4, 5.0, 2.3 Hz, 5H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.05 - 6.90 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.24 (qd, J = 12.0, 6.7 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.32 (dq, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), -0.00 - -0.05 (m, 2H); MS (ES+) 640.3 (M+1); MS (ES+) 638.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60d**)

A una solución de N-(5-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60c**) (7,59 g, 11,87 mmol) en diclorometano (150 ml), enfriada hasta -78 °C, se agregó por goteo, en una

atmósfera de nitrógeno, tribromoborano (solución 1 M en diclorometano) (13,05 ml, 13,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente 15 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (3 x 100 ml) y se coevaporó, luego se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60d**) (7,407 g) como un jarabe amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^-): 548.3 (M-1).

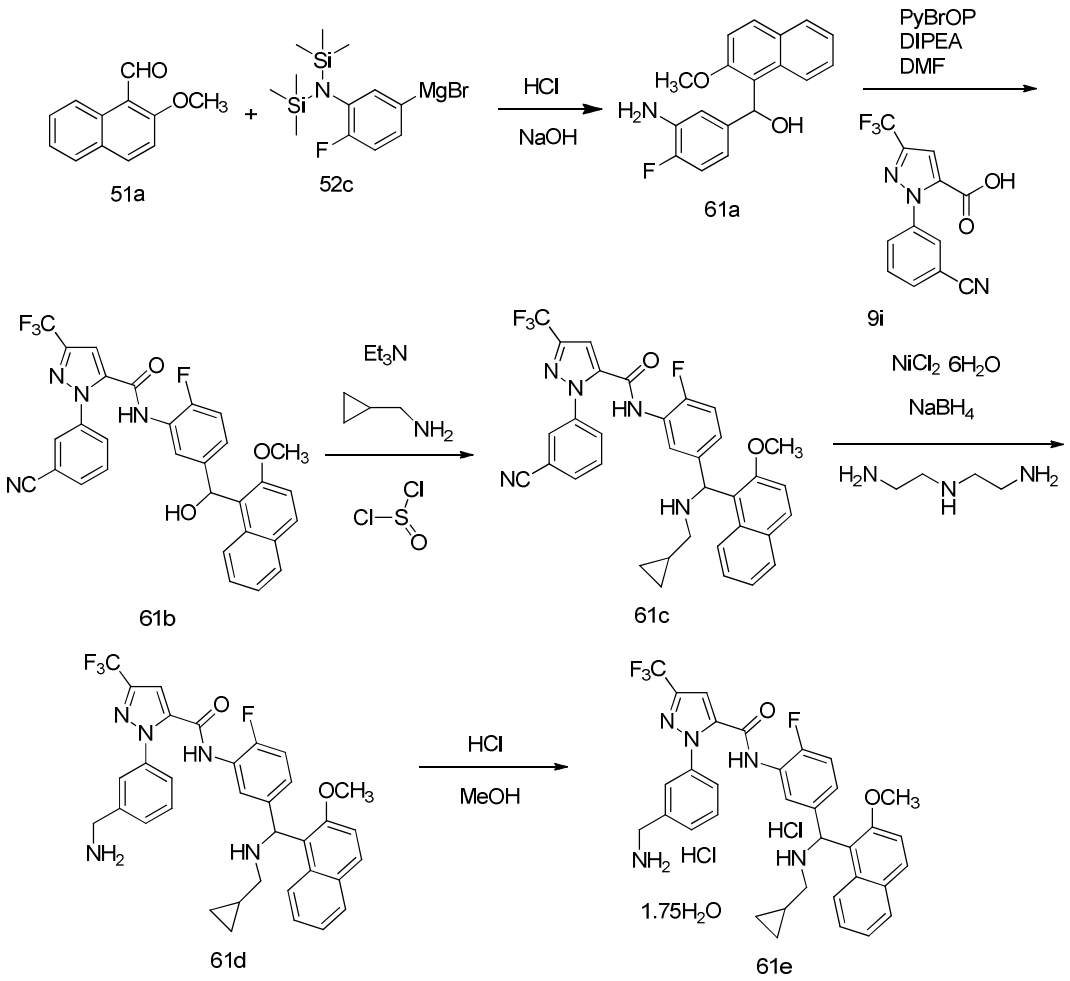
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (CVR-008-141) (7,35 g, 13,38 mmol) en metanol anhidro (120 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II)

hexahidrato (2,384 g, 10,03 mmol) y se agitó durante 10 min, luego se agregó borohidruro de sodio (5,06 g, 134 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 4 h. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C, en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (14,45 ml, 134 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con agua (400 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(120 g de gel de sílice, luego dos columnas de 80 g separadas, que se eluyeron con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**60e**) (0,840 g, 1,517 mmol, 11,35 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (dtt, *J* = 6.8, 4.6, 2.5 Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (ddt, *J* = 8.5, 5.1, 1.7 Hz, 2H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.25 (dd, *J* = 12.2, 7.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.83 (m, 1H), 0.42 - 0.38 (m, 2H), 0.07 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H);

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -123.06; MS (ES+) 554.3 (M+1), 576.2 (M+Na), 552.2 (M-1), 588.2 (M+Cl).

Esquema 61



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida diclorhidrato (**61e**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metanol (**61a**)

A una solución agitada de 2-metoxi-1-naftaldehído (**51a**) (24,21 g, 130 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-

fluorofenil)magnesio (**52c**) (130 ml, 130 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (2 N) (163 ml, 325 mmol), se agitó durante 1 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se trató con hidróxido de sodio (2 N) (195 ml, 390 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (1,3 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metanol (**61a**) (24,84 g, 84 mmol, 64,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.10 (m, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 2H), 6.91 - 6.70 (m, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 6.46 (dddd, J = 8.2, 4.6, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.6 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.96 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -139.08; MS (ES^+): MS (ES+) 320.2 (M+Na), MS (ES-) 296.0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61b**)

Un matraz de un solo cuello de 1 l se cargó con ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (16,04 g, 57,0 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(2-metoxinaftalen-1-il)metanol (**61a**) (14,13 g, 47,5 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (26,6 g, 57,0 mmol) y se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (276 ml, 3564 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (41,4 ml, 238 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluyó con acetato de etilo (750 ml), y la capa se separó con agua (2 l), la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (500 ml), los orgánicos combinados se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [800 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61b**) (11,819 g, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.20 - 8.08 (m, 2H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3

Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 3.97 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -124.01; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 583.2 (M+Na), MS (ES-) 559.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61b**) (11,61 g, 20,71 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (3,02 ml, 41,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h de 0 °C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (9,25 ml, 66,3 mmol), y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (14,37 ml, 166 mmol) y acetonitrilo (120 ml), y se agitó a 80 °C durante 16 h. En ese momento, el análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1/1, v/v) mostró conversión máxima; la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó

hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (dos columnas de gel de sílice separadas, peso de 120 g, que se eluyeron con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61c**) (10,828 g, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 3H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dt, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.45 - 0.24 (m, 2H), 0.06 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97, -123.98; IR (KBr, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 614.3 (M+1), MS (ES-) 612.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(**61c**) (9,61 g, 15,66 mmol) en metanol anhidro (180 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,931 g, 3,92 mmol), luego se agregó borohidruro de sodio (4,74 g, 125 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 1 h. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 9/1) mostró que era parcial (aproximadamente 10-20 %), se volvió a agregar cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,931 g, 3,92 mmol), y se agregó $NaBH_4$ (1,5 g) en porciones pequeñas durante un período de 20 min, y la solución se agitó durante 30 min. En ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (16,92 ml, 157 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con agua (200 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 300 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se filtraron, el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(gel de sílice, dos separadas de 120 g (la suspensión se dividió a la mitad), que se eluyeron con 0 a 40 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61d**) (3,28 g, 34 % de rendimiento) como un sólido incoloro;

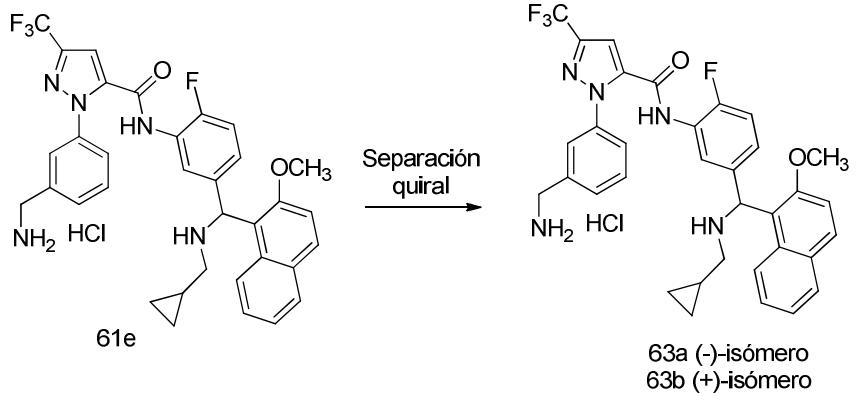
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.5, 8.1 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 9.6 Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.16 (dt, *J* = 18.7, 9.7 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.11 (dd, *J* = 11.8, 7.3 Hz, 1H), 1.02 - 0.79 (m, 1H), 0.34 (dq, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 0.10 - -0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74, -124.35; MS (ES^+): MS (ES+) 618.3 (M+1), 652.3 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida diclorhidrato (**61e**)

Una solución agitada de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**61d**) (0,250 g, 0,405 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se trató con HCl 2 N (en metanol) (1,012 ml, 2,024 mmol), se agitó durante 10 min y se evaporó hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida diclorhidrato (**61e**) (253 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.51 (s, 3H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.95

(dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.54 (m, 5H), 7.53 - 7.31 (m, 4H), 6.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.20 - 1.01 (m, 1H), 0.51 (ddt, *J* = 16.9, 9.3, 4.7 Hz, 2H), 0.22 (ddt, *J* = 17.7, 9.0, 4.8 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.31 (m, 10H), 6.35 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.89 (dd, *J* = 12.9, 6.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 0.54 (dd, *J* = 13.1, 6.3 Hz, 2H), 0.23 (ddd, *J* = 19.1, 9.3, 5.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79, -120.01; MS (ES^+): MS (ES+) 618.3 (M+1), 616.3 (M-1), 652.3 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{34}H_{31}F_4N_5O_2 \cdot 1.75H_2O \cdot 2HCl$: C, 56.55; H, 5.09; Cl, 9.82; N, 9.70; encontrado: C, 56.64; H, 5.06; Cl, 9.62; N, 9.56.

Esquema 63



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63a**), (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63b**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**61e**) (2,0 g) se separó usando un método de SFC preparativa. Columna: 2,1 x 25 cm ChiralPak IC SFC de Chiral Technologies; cosolvente de CO_2 (solvente B) acetonitrilo:isopropanol (4:1) con 1 % de isopropilamina; método isocrático: 40 % de cosolvente a 80 ml/min; presión de sistema 100 bar; temperatura de columna 25 °C; diluyente de muestra metanol, para obtener:

1. Pico 1 correspondiente a (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63a**) (136 mg, >95 % de ee); este producto (112 mg) se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de metanol en cloroformo) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-

metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63a**) (0,069 g, 50,7 %, >95 % de ee) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.9, 8.5 Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 7.19 (s, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 0.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 0.34 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 2H), -0.11 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 , -124.39; MS (ES+) 618.3 (M+1), 652.3 (M+Cl). Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 88.88 [CH_3OH, 0.75]; la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida diclorhidrato (**63a**) (69 mg) se disolvió en metanol (15 ml), se agregó HCl 2 N (0,28 ml, 5 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se evaporó hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63a**) (0,069 g), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H, D_2O

intercambiable), 9.89 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.22 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.49 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.75 – 7.53 (m, 7H), 7.53 – 7.32 (m, 4H), 6.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.63 – 0.39 (m, 2H), 0.23 (ddq, *J* = 17.8, 9.4, 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -120.03; MS (ES^+): MS (ES+) 618.3 (M+1), MS (ES-) 652.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{34}H_{31}F_4N_5O_2 \cdot 2H_2O \cdot 2HCl$: C, 56.20; H, 5.13; Cl, 9.76; N, 9.64; encontrado: C, 56.64; H, 5.14; Cl, 9.35; N, 9.59.

2. Pico 2 correspondiente a (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63b**) (107 mg, >95 % de ee); este producto (107 mg) se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de metanol en cloroformo) para obtener 83 mg de base libre de BCX-7362. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.79 (m, 2H), 7.61 – 7.48 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.08 (m, 2H),

5.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 0.89 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 0.34 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), -0.11 (td, *J* = 8.8, 7.6, 4.2 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74 , -124.37; MS (ES+) 618.3 (M+1), 616.2 (M-1), 652.3 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 103.11 [CH_3OH, 0.9]; a una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63b**) (63 mg) en metanol (15 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,336 ml, 0,672 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se evaporó hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**63b**), sal de clorhidrato (49 mg), como un sólido blancuzco con sal de HCl. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.21 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.43 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.54 (m, 5H), 7.53 – 7.32 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H),

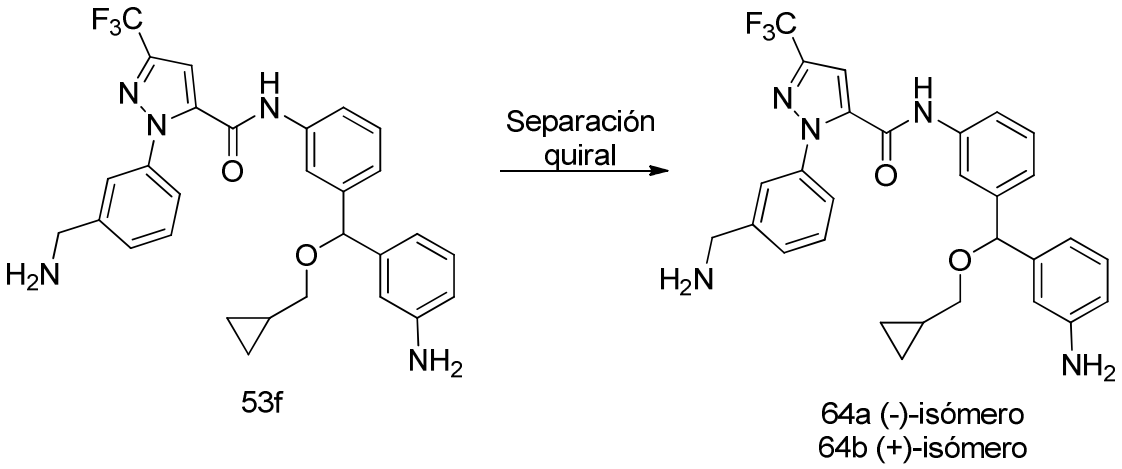
2.87 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 0.22 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -120.05; MS (ES^+): MS (ES+) 618.3 (M+1), MS (ES-) 652.2 (M+Cl). análisis calculado para $C_{34}H_{31}F_4N_5O_2 \cdot 2H_2O \cdot 2HCl$: C, 56.20; H, 5.13; Cl, 9.76; N, 9.64; encontrado: C, 56.67; H, 5.18; Cl, 9.34; N, 9.58.

El siguiente método analítico se usó para verificar la pureza quiral de los compuestos **63a** y **63b**.

Método de SFC analítica

Columna	4,6 x 100 mm ChiralPak IC SFC de Chiral Technologies
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Acetonitrilo: isopropanol (4:1) con ,1 % de isopropilamina
Método isocrático	35 % de cosolvente a 4 ml/min
Presión del sistema	150 bar
Temperatura de columna	40 °C
Diluyente de muestra	metanol

Esquema 64



53f

64a (-)-isómero
64b (+)-isómero

Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64a**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64b**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**53f**) (660 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral usando CHIRALPAK AD-H, 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, solvente: 80 % de hexano/ 20 % de EtOH /0,1 % de DEA, UV = 320 nM para obtener:

1. Pico 1 correspondiente a (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64a**) [0,304 g, Rt = 7,401 min, 99,6953 % para el pico 1 (**64a**), Rt =

9,479, 0,3047 % para el pico 2 (**64b**) 99,4 % de ee]. Este producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo durante 13 min) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64a**) (0,270 g) como un sólido blanco. Rotación óptica -6.30 (MeOH, 1.46); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (dt, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 - 6.44 (m, 1H), 6.40 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 2H), 0.19 - 0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 570.3 (M+Cl). La base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64a**) se disolvió en metanol, y se agregaron (2,5 ml) de HCl 2 N en metanol. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-

metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64a**) (270 mg) como una sal de clorhidrato; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.80 (s, 3H), 8.46 (s, 3H), 7.74 - 7.57 (m, 6H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.22 (m, 4H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.19 - 4.00 (m, 2H), 3.24 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 1H), 0.57 - 0.40 (m, 2H), 0.17 (ddd, J = 5.7, 4.7, 3.6 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 10.84 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.49 (m, 4H), 7.45 - 7.26 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 7.9, 5.2 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.14 - 0.95 (m, 1H), 0.58 - 0.38 (m, 2H), 0.29 - 0.05 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 534.3 (M-1), 570.3 (M+Cl); pureza quiral verificada mediante HPLC quiral usando columna AD-H; método isocrático 85/15/0,1 (hexano/etanol/TEA) 0,5 ml/min, UV 260 nM, tiempo de corrida 40 min, temperatura 5 °C) [Rt = 20,22 (100 % de pico 1 para **64a**) Rt = 27,323 (0 %, pico 2 para **64b**, >99 % de ee); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2.1HCl \cdot H_2O$: C, 55.27; H, 5.13; Cl, 11.81; N, 11.11; encontrado: C, 55.18; H, 5.20; Cl, 11.74; N, 10.93.

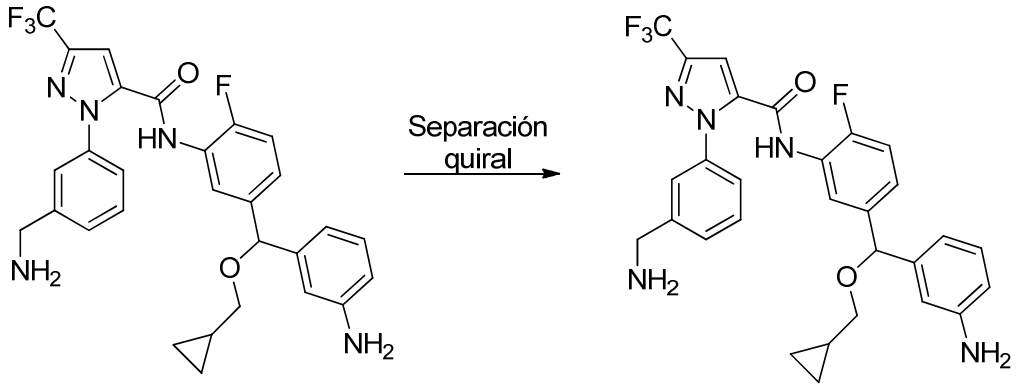
2. Pico 2 correspondiente a (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64b**) (0,308 gm) se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 25 min) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64b**) (0,251 g, 92,67 % de ee) como base libre. Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+)6.66 [CH_3OH, 1.38]. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H, D2O intercambiable), 7.56 (dd, J = 11.1, 7.1 Hz, 4H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.22 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 – 6.37 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.20 (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 2H), 1.04 (s, 1H), 0.61 – 0.30 (m, 2H), 0.23 – 0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70.; MS (ES+) 536.3 (M+1), 534.3 (M-1). A una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64b**) (245 mg) en metanol (8 ml), se agregó HCl 2 N (en metanol, 2,3 ml, 10 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se evaporó hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metoxi)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**64b**) (239 mg, 98 %), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.66 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.43 (s, 4H, D_2O intercambiable), 7.75 – 7.48 (m, 8H), 7.35 (dt, *J* = 19.9, 7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.16 – 0.98 (m, 1H), 0.59 – 0.36 (m, 2H), 0.17 (h, *J* = 3.8 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.52 (td, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.23 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.17 – 0.97 (m, 1H), 0.61 – 0.36 (m, 2H), 0.27 – 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES^+): MS (ES+) 536.3 (M+1), 534.3 (M-1), 570.3 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 1.5H_2O \cdot 2HCl$: C, 54.81; H, 5.23; Cl, 11.16; N, 11.02; encontrado: C, 55.01; H, 5.21; Cl, 11.05; N, 11.01; pureza quiral verificada mediante HPLC quiral usando columna AD-H; método isocrático 85/15/0,1 (hexano/etanol/TEA) 0,5 ml/min, UV 260 nM, tiempo de corrida 40 min, temperatura 5 ^oC) Rt = 20,427 (3,6638 % de pico 1 para **64a**) Rt = 27,260 (96,3362 %, pico 2, para **64b**, 92,67 % de ee);

análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 1.5H_2O \cdot 2HCl$: C, 54.81; H, 5.23; Cl, 11.16; N, 11.02; encontrado: C, 55.01; H, 5.21; Cl, 11.05; N, 11.01.

Esquema 65



57e

65a isómero quiral-1
65b isómero quiral-2

Preparación del isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65a**) e isómero quiral-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65b**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**57e**) (240 mg) se separó en isómeros quirales puros usando HPLC preparativa quiral. Las condiciones que se usaron fueron las siguientes:

Columna	3,0 x 25,0 cm RegisPack de Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Solvente	Hexano: etanol:dietilamina (80:20:0,1)
Método isocrático	50 ml/min
Presión del sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	metanol

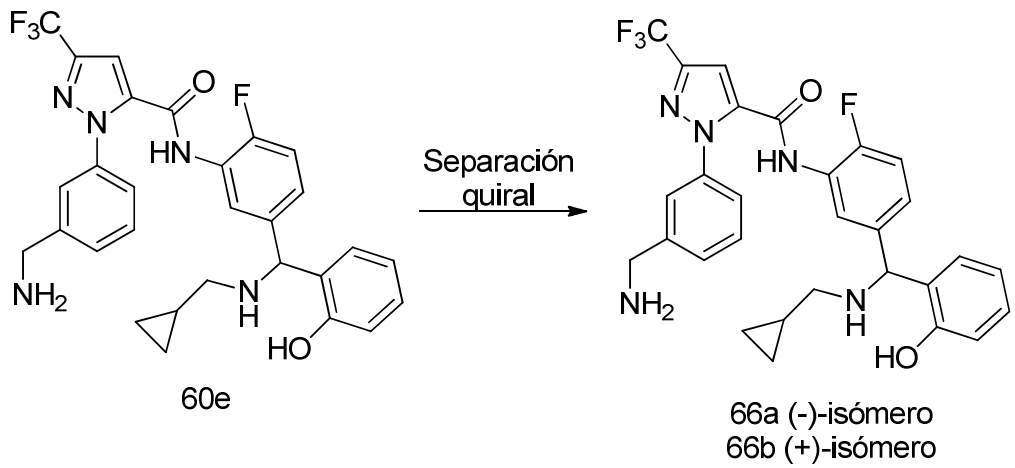
1. El pico 1 se asignó como el isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65a**). El compuesto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 25 % de metanol en cloroformo) para obtener el isómero quiral puro-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65a**) (17 mg, 62,35 % de ee); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H),

6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.19 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 2H), 1.04 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 0.45 (dt, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 0.14 (q, J = 4.8 Hz, 2H); espectrometría de masa (ES+) 554.3 (M+1). (ES-) 552.2 (M-1); pureza quiral verificada mediante HPLC quiral usando columna quiral AD-H; solvente isocrático 85/15/0,1 (hexano/etanol/TEA); velocidad de flujo de 0,8 ml/min; UV 243 nM, tiempo de corrida 25 min (temperatura 30 °C). Rt = 18,247 (pico 1 para **65a**, 81,1746 %); Rt = 20,287 (pico 2 para **65b**, 18,83 %).

2. El pico 1 se asignó como el isómero quiral-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65b**). El compuesto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 25 % de metanol en cloroformo) para obtener el isómero quiral puro-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**65b**) (6 mg, 57,4 % de ee); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.67 – 7.37 (m, 5H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.52 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.43 (dddd, *J* = 10.3,

7.9, 2.6, 1.1 Hz, 2H), 5.25 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 1.10 – 0.96 (m, 1H), 0.44 (m, , 2H), 0.19 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79, -123.04. Pureza quiral verificada mediante HPLC quiral usando columna quiral AD-H; solvente isocrático 85/15/0,1 (hexano/etanol/TEA); velocidad de flujo de 0,8 ml/min; UV 243 nM, tiempo de corrida 25 min (temperatura 30 °C). Rt = 18,41 (pico 1 para **65a**, 21,30 %) Rt = 20,31 (pico 2 para **65b**, 78,70 %).

Esquema 66



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66a**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66b**)

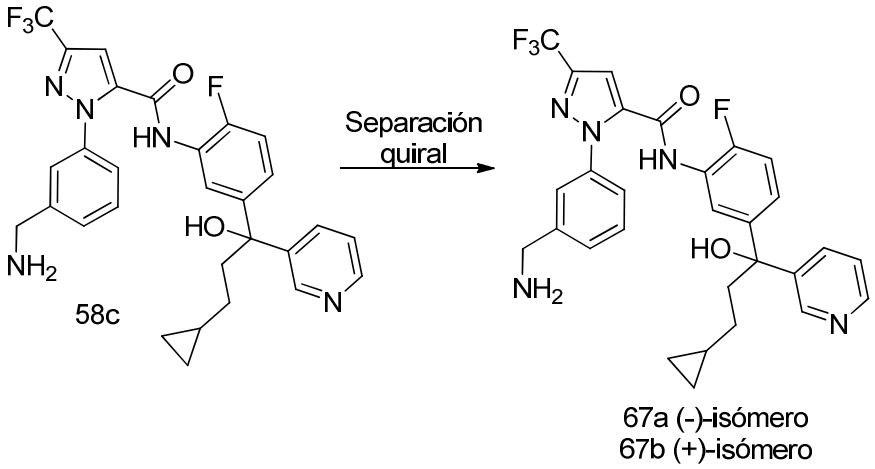
Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**60e**) (335 mg) se separaron usando SFC preparativa quiral. Método usado; Columna: 3,0 x 25 cm RegisPack de Regis Technologies (Morton Grove, IL); solvente hexano:etanol (9:1) con 0,1 % de dietilamina; método isocrático: 60 g/min; presión de sistema 100 bar; temperatura de columna 25 °C; diluyente de muestra etanol, para obtener:

1. El pico 1 se asignó como (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66a**) (37 mg). Este material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de metanol en cloroformo) para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66a**) (2 mg, 44 % de ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 7.52 – 7.19 (m, 5H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 6.78 – 6.62 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 1.00 – 0.82 (m, 1H), 0.46 – 0.33 (m, 2H), 0.15 – 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77, -122.98; MS (ES+) 554.2 (M+1).
2. El pico 2 se asignó como (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66b**) (44 mg, 92 % de ee). Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-

hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66b**) (40 mg); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 61.86 [CH_3OH, 0.86]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.32 (dq, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 6.3, 2.4 Hz, 2H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.02-0.86 (m, 1H), 0.52-0.29 (m, 2H), 0.14-0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 (d, J = 5.3 Hz), -123.06; MS (ES+) 554.4 (M+1), 552.4 (M-1). A una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66b**) (29 mg) en metanol (4 ml), se agregó HCl 2 N (0,131 ml, 5 eq.), se agitó durante 30 min y se evaporó hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**66b**) (20 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.39 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.08 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.77 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, D_2O

intercambiable), 7.92 – 7.46 (m, 8H), 7.37 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.81 (m, 2H), 5.88 – 5.58 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.13 (ddd, *J* = 12.9, 8.7, 3.8 Hz, 1H), 0.64 – 0.45 (m, 2H), 0.38 – 0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -120.50; MS (ES+) 554.3 (M+1), 552.3 (M-1), 588.3 (M+Cl); calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 2.1HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 53.00; H, 4.92; Cl, 11.33; N, 10.66; encontrado :C, 52.90; H, 4.90; Cl, 11.46; N, 10.28.

Esquema 67



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67a**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**67b**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**58c**) (2,0 g) se separaron usando un método de SFC preparativa en las siguientes condiciones, para obtener:

Columna	2,1 x 25 cm ChiralPak IC SFC de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO2 (solvente B)	acetonitrilo: metanol (3:1) con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	35 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	200 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	MeOH:ACN (2:1) con una pequeña cantidad de DCM

1. Pico 1 asignado como (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67a**) (755 mg >95 de ee); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 3.10 [CH_3OH, 2.19]; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H),

8.38 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.06 (q, J = 9.4, 6.3 Hz, 2H), 0.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.07 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H); a una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67a**) (700 mg) en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico en metanol (2 M, 6,5 ml), se agitó durante 30 min y se concentró para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se secó al vacío para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67a**), sal de clorhidrato; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 7.4 Hz, 4H,3H D_2O intercambiable), 7.87 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.63 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 8.8,

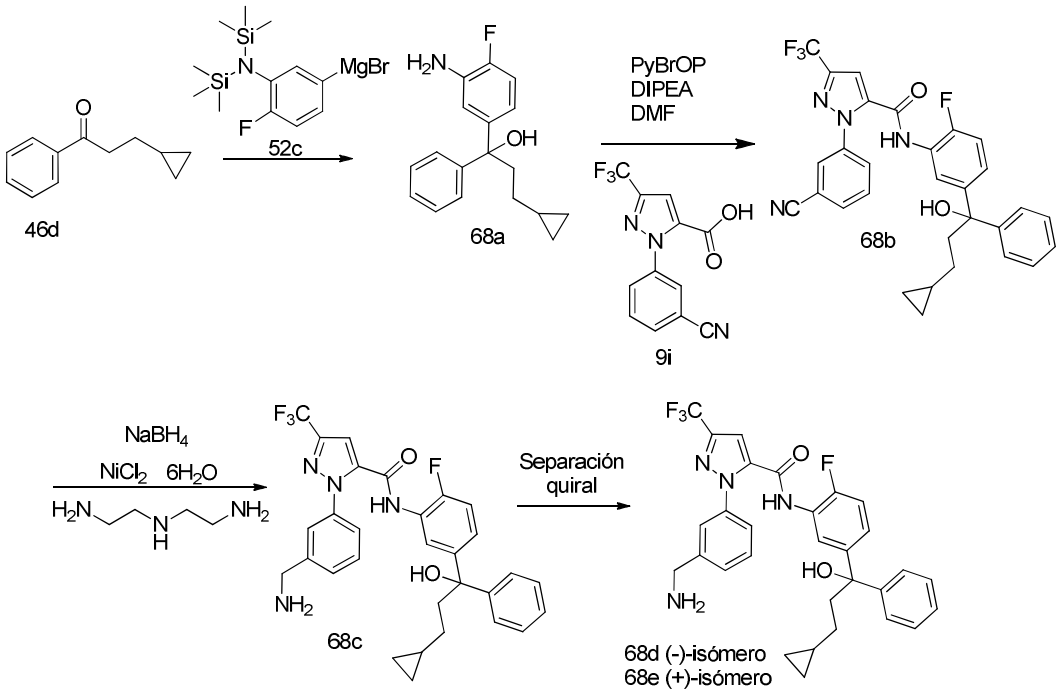
4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 10.6, 5.8 Hz, 2H), 1.06 (td, J = 15.4, 14.2, 6.9 Hz, 2H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 2H), -0.06 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -57.73 - -63.18 (m), -122.87 (s); espectrometría de masa (ES+) 554.3 (M+1); (ES-) 552.2 (M-1), 588.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 54.10; H, 4.85; Cl, 10.87; N, 10.88; encontrado: C, 53.97; H, 4.88; Cl, 11.19; N, 10.65.

2. Pico 2 asignado como (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67b**) (816 mg, 97,6 % de ee) como una base libre; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 3.23 [CH_3OH, 2.04]; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.62 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (dddd, J = 8.8, 7.9, 4.7, 1.6 Hz, 3H), 7.20 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H, D2O intercambiable), 3.77 (s, 2H), 2.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.17 - 0.99 (m, J =

6.8 Hz, 2H), 0.61 (dt, J = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), -0.07 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H); MS (ES+) 554.3 (M+1), 576.3 (M+Na); 552.3 (M-1), 588.2 (M+Cl). A una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67b**) (700 mg) en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico en metanol (2 M, 6,5 ml), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se secó para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**67b**) (730 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 9.5 Hz, 4H, 3H D2O intercambiable), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H, D2O intercambiable), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.06 (dq, J = 13.8, 7.8, 6.7 Hz, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.29 (m,

2H), -0.02 - -0.09 (m, 2H); espectrometría de masa (ES+) 554.3 (M+1), (ES-) 552.1 (M-1), 588.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$): C, 54.10; H, 4.85; Cl, 10.87; N, 10.88; encontrado: C, 53.94; H, 5.00; Cl, 11.09; N, 10.74.

Esquema 68



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**68c**), (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68d**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68e**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**68a**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d**) (12 g, 68,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (88 ml, 79 mmol, solución 0,9 M en THF) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), se agitó durante 2 h y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**68a**) (15,6 mg, 79 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 7.7, 6.9, 1.2 Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 2H), 6.54 (ddd, *J* = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 2H), 0.72 – 0.53 (m, 1H), 0.39 – 0.27 (m, 2H), -0.09 (td, *J* = 5.3, 3.7 Hz, 2H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-

1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (12,32 g, 43,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (265 ml), se agregó 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**68a**) (15 g, 52,6 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (61,0 ml, 350 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 22,46 g, 48,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 a 100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68b**) (18,715 g, 34,1 mmol, 78 % de rendimiento); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.21 -

7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 5.57 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.60 (dt, J = 12.1, 7.2 Hz, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), -0.09 (td, J = 5.2, 3.6 Hz, 2H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**68c**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68b**) (10 g, 18,23 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (1,083 g, 4,56 mmol), y luego tetrahidroborato de sodio (6,90 g, 182 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La reacción se agitó durante 15 min, se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (4,73 ml, 45,6 mmol), se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar el metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido separado se recolectó mediante filtración. El sólido se disolvió en diclorometano (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las capas de cloroformo se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**68c**) (6,1 g, 11,04 mmol, 60,6 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

Etapa 4: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68d**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68e**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68c**) (240 mg) se separaron usando un método de SFC preparativa en las siguientes condiciones, para obtener:

Método de SFC preparativa

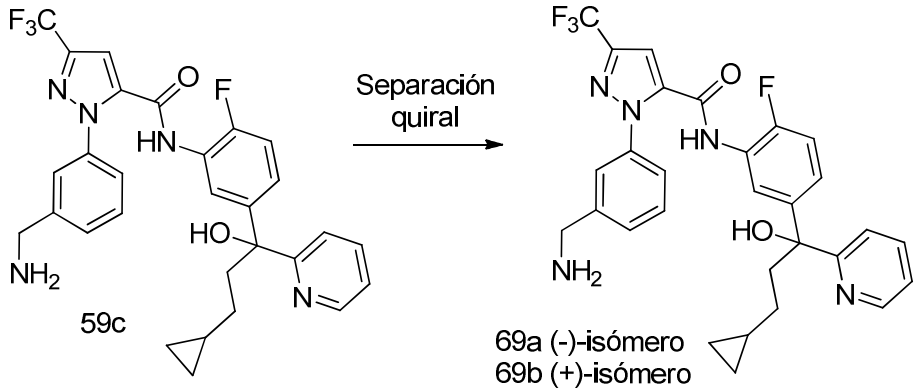
Columna	2,1 x 25 cm ChiralPak IC SFC de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol con 1 % de isopropilamina

Método isocrático	25 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	MeOH: diclorometano (3:1)

1. Pico 1 asignado como (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68d**) (59 mg >95 de ee); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.987 [CH_3OH, 0.081]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.52 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 7.29 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 4H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.05 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 2H), 0.62 (dq, J = 12.5, 6.0, 5.4 Hz, 1H), 0.41 - 0.28 (m, 2H), -0.09 (t, J = 4.7 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.71 , -124.35 - -124.46 (m); MS (ES+) 553.3 (M+1) 575.3 (M+Na), (ES-) 551.2 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{28}F_4N_4O_2$: C, 65.19; H, 5.11; N, 10.14; encontrado: C, 65.33; H, 5.37; N, 9.88.
2. Pico 2 asignado como (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**68e**) (124 mg >95 de ee); este compuesto se volvió a purificar

mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**68e**) (77 mg) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 1.558 [CH_3OH, 0.77]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 4H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.29 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.69 - 0.54 (m, 1H), 0.33 (dt, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), -0.08 (q, J = 4.8 Hz, 2H); MS (ES+) 553.3 (M+1), (ES-) 551.2 (M-1).

Esquema 69



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69a**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69b**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**59c**) (2,0 g) se separaron usando un método de SFC preparativa en las siguientes condiciones, para obtener:

Método de SFC preparativa usado:

Columna	2,1 x 25 cm ChiralPak IC SFC de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Diclorometano: metanol (9:1) con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	60 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol

La pureza quiral de los picos se determinó mediante el siguiente método analítico de SFC:

Columna	4,6 x 100 mm ChiralPak IC SFC de

	Chiral Technologies (West Chester, PA)	
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Diclorometano: metanol (9:1) con 0,1% de isopropilamina	
Método de gradiente	5-65 % de cosolvente a 4 ml/min	
Presión de sistema	100 bar	
Temperatura de columna	25 °C	
Diluyente de muestra	Metanol	

Pico 1 (**69a**)	Rt = 2,8 min	265 mg	>95 % de ee (UV 254)	95,3 % de pureza (UV 254)
Pico 2 (**69b**)	Rt = 3,7 min	464 mg	>95 % de ee (UV 254)	98,0 % de pureza (UV 254)

1. Pico 1 asignado como base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69a**) (265 mg >95 de ee) como un sólido blanco. Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.95 [CH_3OH, 2.105]; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.54 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8, 1.6 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H, D2O intercambiable), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 7.4,

5.0, 2.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 5.83 (s, 1H, D2O intercambiable), 5.00 (s, 2H, D2O intercambiable), 3.91 (s, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.67 - 0.51 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), -0.10 (p, J = 4.8 Hz, 2H); MS (ES+) 554.3 (M+1), 576.3 (M+Na); (ES-) 552.3 (M-1), 588.3 (M+Cl). A una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69a**) (250 mg) en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico en metanol (2 M, 2,305 ml), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se secó para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69d**) (250 mg, 87 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.69 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 4H), 7.23 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 1.04 - 0.86 (m, 1H), 0.60 (q, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 0.33 (dt, J =

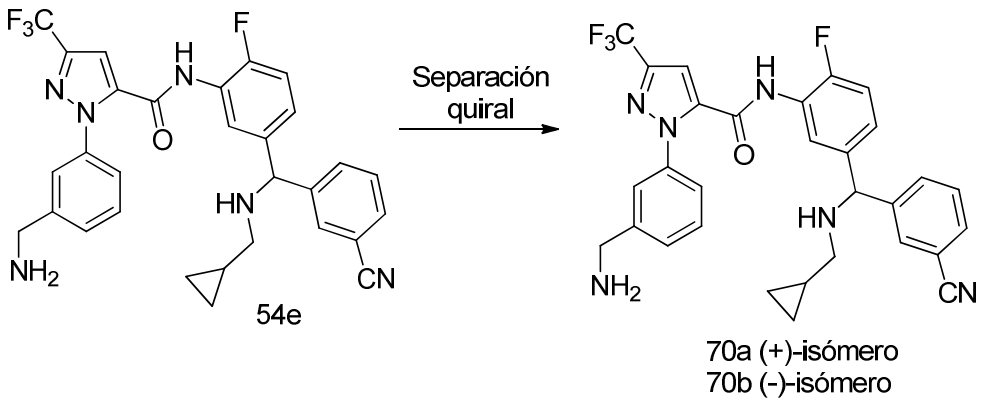
8.4, 2.8 Hz, 2H), -0.07 (d, J = 4.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.80 , -123.19 ; MS (ES+) 554.3 (M+10), (ES-) 552.2 (M-1), 588.3 (M+Cl). Análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 52.99; H, 4.98; Cl, 10.65; N, 10.66; encontrado: C, 53.07; H, 5.06; Cl, 10.88; N, 10.45.

2. El pico 2 asignado como (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69e**) (464 mg 90 % de ee) se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 15 min) para obtener 345 mg de (**69e**) como base libre aislada. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 5.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 4.01 (s, 2H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.68 – 0.50 (m, 1H), 0.41 – 0.23 (m, 2H), -0.11 (q, *J* = 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78, -124.06; MS (ES^+): MS (ES+) 554.3 (M+1), MS (ES-) 552.2 (M-1), 588.2 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 1.81 [CH_3OH, 1.1]. A una solución agitada de **69e** (303 mg) en metanol (10 ml), se agregó HCl 2 N (2,74 ml, 5,47 mmol),

se agitó durante 10 min y se evaporó hasta secarse para obtener (S)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**69e**) (0,269 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blancuzco, como sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.74 (s, 1H), 8.73 - 8.44 (m, 4H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 - 7.43 (m, 8H), 7.25 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 1.14 (s, 1H), 0.95 (td, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.33 (dt, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), -0.06 (h, J = 3.6 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6, D_2O) δ 8.65 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 1.16 (ddd, J = 17.6, 14.4, 8.1 Hz, 1H), 0.96 (tt, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 0.63 (td, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 0.36 (ddt, J = 8.6, 5.6, 2.8 Hz, 2H), -0.05 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.80 , -122.61; MS (ES^+): MS (ES+) 554.3 (M+1), MS (ES-) 552.3 (M-1), 588.2 (M+Cl); HPLC: pureza quiral, 90 % de ee; HPLC quiral: columna AD-H 90/10/0,2 (hexano/etanol/TEA) 0,8 ml/min, UV 260 nM, tiempo de corrida 45 min (temperatura 40 °C). Rt = 16,88 (Pico 1,

95,03 %); Rt = 19,99 (pico 2, 4,96 %) 90 % de ee; HPLC de fase inversa Rt = 6,97 (95,01 %); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 52.57; H, 5.02; Cl, 10.70; N, 10.57; encontrado; C, 52.95; H, 5.01; Cl, 10.85; N, 10.50.

Esquema 70



Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70a**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70b**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**54e**) (0,4 g) se separaron usando un método de SFC preparativa en las siguientes condiciones, para obtener:

Método de SFC preparativa usado:

Columna	20 mm x 25,0 cm ChromegaChiral CCS de Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: isopropanol (1:1)

	con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	20 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	200 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol: Isopropanol

La pureza quiral de los picos se determinó mediante el siguiente método analítico de SFC:

Columna	4,6 x 100 mm ChiralPak AS de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: isopropanol (1:1) con 0,1% de isopropilamina
Método isocrático	5-65 % de cosolvente Gradiente a 4 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol

Pico 1 (**70a**)	2,1 min	144 mg	>95 % de ee (UV 254) 98,6 % de pureza (UV 254)
Pico 2 (**70b**)	2,4 min	172 mg	95,5 % de ee (UV 254) 96,5 % de pureza (UV 254)

1. Pico 1 asignado como base libre de (+)-1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70a**) (144 mg, >95 % de ee) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 6.83 [CH_3OH, 1.2]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.67 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (ddt, *J* = 8.6, 5.9, 2.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 0.97 – 0.80 (m, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.10 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 , -123.20; MS (ES+) 563.3 (M+1), 561.3 (M-1). A una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70a**) (120 mg) en metanol (15 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,969 ml, 1,938 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se evaporó hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70a**) (100 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz,

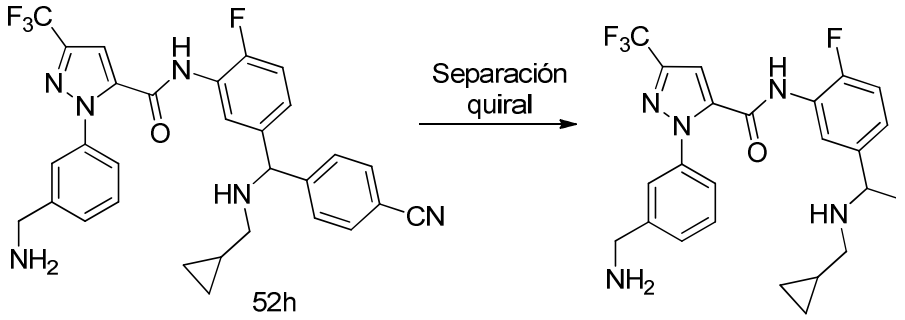
DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.44 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.44 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.80 – 7.50 (m, 7H), 7.42 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.62 (m, 2H), 1.42 – 0.99 (m, 1H), 0.73 – 0.46 (m, 2H), 0.32 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -119.99; MS (ES^+): MS (ES+) 563.3 (M+1), MS (ES-) 561.3 (M-1), 597.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 54.02; H, 4.76; Cl, 10.63; N, 12.60; encontrado: C, 54.12; H, 4.83; Cl, 10.10; N, 11.97.

2. El pico 2 asignado como (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70b**) (172 mg, 95,5 % de ee) como base libre se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de MeOH en cloroformo durante 15 min) para obtener la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70b**) como un sólido blancuzco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ =

(-) 5.44 [CH_3OH, 1.25]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (ddq, J = 8.7, 6.1, 3.5, 2.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.90 (ddd, J = 9.8, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 0.47 – 0.29 (m, 2H), 0.04 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 , -123.19; MS (ES+) 563.3 (M+1), MS (ES-), 561.3 (M-1). A una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70b**) (0,124 g, 0,220 mmol) en metanol (15 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (1,102 ml, 2,204 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se evaporó hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**70b**) (0,121 g), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.38 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.49 (m, 7H), 7.48

– 7.37 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.14 (s, 1H), 0.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 0.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -120.03; MS (ES^+): MS (ES+) 563.3 (M+1), MS (ES-), 561.3 (M-1), 597.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_6O.2HCl.1.75H_2O$: C, 54.02; H, 4.76; Cl, 10.63; N, 12.60; encontrado: C, 54.12; H, 4.83; Cl, 10.10; N, 11.97.

Esquema 71



Preparación del isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71a**) y el isómero quiral-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71b**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**52h**) (235 mg) se separaron en isómeros quirales usando un método de SFC preparativa en las siguientes condiciones, para obtener:

Método de SFC preparativa:

Columna	20 mm x 25,0 cm Chromega Chiral CCS de Regis Technologies (Morton Grove, IL)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: isopropanol (1:1) con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	20% de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol

La pureza quiral de los picos se determinó mediante el siguiente método analítico de SFC:

Columna	4,6 x 100 mm ChiralPak AS de Chiral Technologies (West Chester, PA)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	Metanol: isopropanol (1:1) con 0,1% de isopropilamina
Método isocrático	5-65 % de cosolvente Gradiente a 4 ml/min
Presión de sistema	100 bar

Temperatura de columna 25 °C

Diluyente de muestra Metanol

Pico 1 (**71a**)	2,2 min	46 mg	>95 % de ee (UV 254) 81,9 % de pureza (UV 254)
Pico 2 (**71b**)	2,4 min	57 mg	97,7 % de ee (UV 254) 98,5 % de pureza (UV 254)

1. El pico 1 asignado como isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71a**) (46 mg >95 de ee) se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre del isómero quiral puro-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71a**) (34 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.10 - -0.01

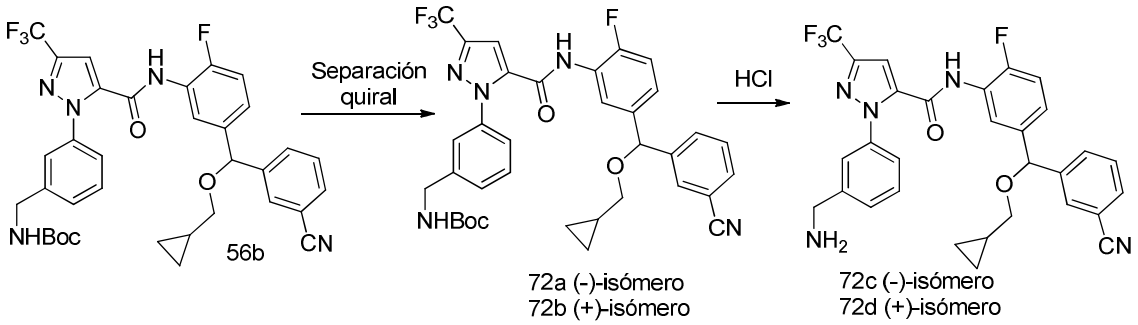
(m, 1H); MS (ES+) 563.3 (M+1), (ES-) 561.3 (M-1). A una solución de base libre del isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71a**) (34 mg) en metanol (2 ml), se agregó ácido clorhídrico en metanol (2 M, 0,3 ml), se agitó durante 15 min y se concentró para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se secó para obtener el isómero quiral-1 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71a**), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.49 (s, 2H), 8.47 (s, 3H), 8.04 - 7.90 (m, 5H), 7.82 - 7.68 (m, 3H), 7.63 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 6.0, 4.6 Hz, 2H), 1.18 (td, J = 13.9, 12.8, 7.3 Hz, 1H), 0.55 (dt, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 0.32 (t, J = 5.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -120.01; análisis calculado para C30H26F4N6O.2HCl.2.75H2O: C, 52.65; H, 4.93; Cl, 10.22; N, 12.28; encontrado: C, 52.95; H, 4.87; Cl, 11.61; N, 10.06.

2. Pico 2 asignado como base libre del isómero quiral-2 1-

(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71b**) (57 mg, 97,7 % de ee) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 2H). A una solución de base libre del isómero quiral-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71b**) en metanol (2 ml), se agregó ácido clorhídrico en metanol (2 M, 0,5 ml), se agitó durante 15 min y se concentró al vacío para retirar el exceso de ácido clorhídrico. El residuo se secó para obtener el isómero quiral-2 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**71b**) (50 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 10.45 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.45 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.04 - 7.89 (m, 5H), 7.81 - 7.67 (m, 3H), 7.66 - 7.60 (m,

1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 5.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (q, J = 6.2, 5.2 Hz, 2H), 1.15 (td, J = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 0.64 - 0.49 (m, 2H), 0.32 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO- *d6*) δ -60.79 , -120.01 ; MS (ES+) 563.3 (M+1), 585.3 (M+Na), 561.3 (M-1), 597.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 1.95\ HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 53.80; H, 4.81; Cl, 10.32; N, 12.55; encontrado: C, 54.09; H, 4.94; Cl, 10.13; N, 11.42.

Esquema 72



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72c**) y (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72d**)

Los isómeros de ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato racémico (**56b**) (0,75 gm) se separaron mediante HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones de cromatografía preparativa para obtener:

Columna	CHIRALPAK AD-H; 5 µ, 4,6 x 250 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min
Eluyente	Hexano: etanol-dietilamina (90:10:0,1)
Temperatura de columna	Temperatura ambiente
Detección UV	270 nm

Pico 1 (**72a**)	8,849 min	239 mg	>99 % de ee
Pico 2 (**72b**)	11,589 min	220 mg	98,0 % de ee

1. Pico 1 asignado como (-)-ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**72a**) (239 mg >99 % de ee); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 17.11 [CH_3OH, 0.83]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.23 (m, 10H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.11 – 0.95 (m, 1H), 0.52 –

0.40 (m, 2H), 0.18-0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -122.29; (ES+) 686.3 (M+23). A una solución de (-)-ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**72a**) (230 mg, 0,347 mmol) en metanol (25 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,180 ml, 2,156 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h (~20 % de conversión según TLC). La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse (a < 30 °C, ~50 % de conversión según TLC). Al residuo se agregó HCl concentrado (0,15 ml, 1,8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1)] para obtener la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72c**) (95 mg) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 15.92 [CH_3OH, 0.515]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m,

4H), 7.43 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.14 – 0.95 (m, 1H), 0.59 – 0.34 (m, 2H), 0.26 – 0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -122.42; MS (ES+) 564.2 (M+1); (ES-) 562.1 (M-1). A una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72c**) (70 mg) en metanol (10 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,12 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72c**) (78 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 9.72 [CH_3OH, 0.535]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.66 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.97 – 0.80 (m, 1H), 0.37 – 0.22 (m, 2H), 0.02 a -0.04 (m, 2H).,19F NMR (282 MHz, DMSO--d_6) δ -60.83 , -121.94; MS (ES+): 564.2 (M+1); análisis calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot 1.15HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 57.38; H, 4.60; Cl, 6.49;

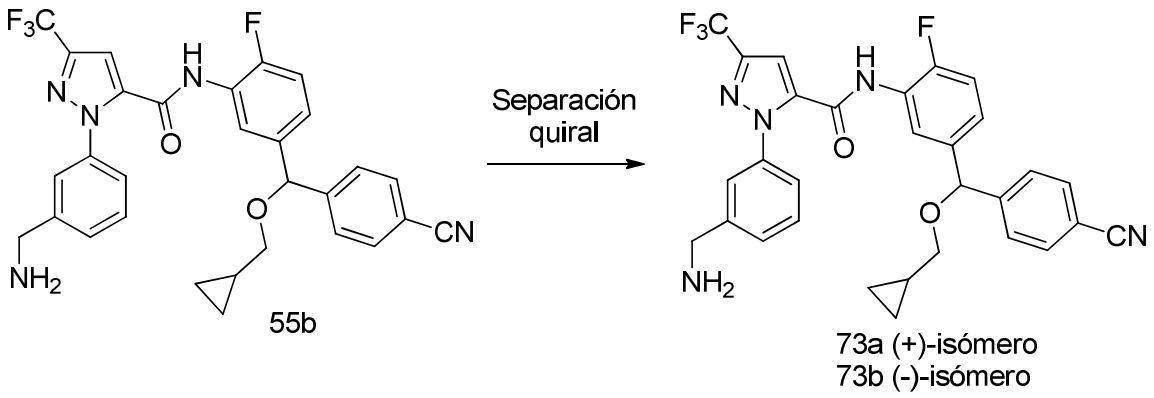
N, 11.15; encontrado C, 57.01; H, 4.63; Cl, 6.11; N, 10.82.

2. Pico 2 asignado como (+)-ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**72b**) (220 mg, 98,0 % de ee); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 17.14 [CH_3OH, 0.70]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.65 – 7.22 (m, 10H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.14 – 0.90 (m, 1H), 0.54 – 0.38 (m, 2H), 0.18-0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -122.34; (ES+) 686.3 (M+23). A una solución de (+)-ter-butil 3-(5-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**72b**) (210 mg, 0,316 mmol) en metanol (23 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,160 ml, 1,914 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, (~20 % de conversión según TLC). La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse (a < 30 °C, ~50 % de conversión según TLC). Al residuo se agregó HCl concentrado (0,13 ml, 1,56 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró al

vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1)] para obtener la base libre (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72d**) (88 mg) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 19.59 [CH_3OH, 0.515]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.82 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63-7.50 (m, 4H), 7.44 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 3H), 5.59 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12-0.96 (m, 1H), 0.56-0.36 (m, 2H), 0.24-0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.76, -122.38; MS (ES+) 564.2 (M+1); (ES-) 562.2 (M-1); a una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72d**) (62 mg) en metanol (10 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,11 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**72d**) (68 mg),

sal de clorhidrato, como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 8.0 [CH_3OH, 0.325]; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 3H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 4H), 7.59 (t, J = 4.7 Hz, 3H), 7.55 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13-0.96 (m, 1H), 0.55-0.36 (m, 2H), 0.26-0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.85, -122.03; MS (ES+) 564.2 (M+1); (ES-) 562.2 (M-1); calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 57.88; H, 4.61; Cl, 5.70; N, 11.25; encontrado C, 57.80; H, 4.57; Cl, 5.94; N, 11.05.

Esquema 73



Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73a**) y (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-

cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73b**)

Los isómeros de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**55b**) (400 mg) se separaron en isómeros quirales usando un método de SFC preparativa mediante el siguiente método, para obtener:

Método de SFC preparativa usado:

Columna	3,0 x 25,0 cm CCS de ES Industries (West Berlin, NJ)
Cosolvente de CO2 (solvente B)	acetonitrilo: metanol (1:1) con 1 % de isopropilamina
Método isocrático	25 % de cosolvente a 80 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol

La pureza quiral de los picos se determinó mediante el siguiente método analítico de SFC:

Columna	4,6 x 100 mm CCS de ES Industries (West Berlin, NJ)
Cosolvente de CO_2 (solvente B)	acetonitrilo: metanol (1:1) con 0,1% de isopropilamina

Método isocrático	20 % de cosolvente a 4 ml/min
Presión de sistema	100 bar
Temperatura de columna	25 °C
Diluyente de muestra	Metanol

Pico 1 (**73a**)	4,2 min	77 mg	>95 % de ee (UV 254) 96,4 % de pureza (UV 254)
Pico 2 (**73b**)	4,9 min	100 mg	>95 % de ee (UV 254) 96,4 % de pureza (UV 254)

1. El pico 1 asignado como (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73a**) (77 mg >95 de ee) se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73a**) (43 mg) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 15.38 [CH_3OH, 1.3]; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 4H), 7.53 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.80

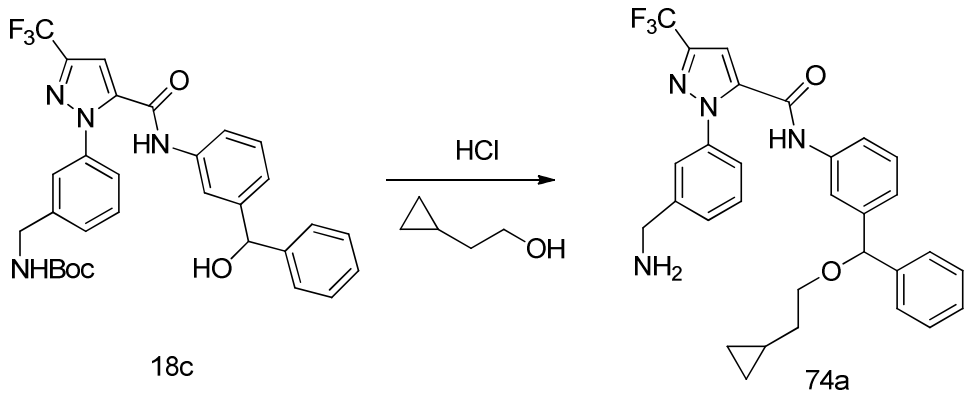
(s, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.04 (q, J = 4.6, 2.7 Hz, 1H), 0.54 – 0.38 (m, 2H), 0.24 – 0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -122.33.; MS (ES+) 564.2 (M+1), 562.2 (M-1); a una solución de base libre de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73a**) (26 mg) en metanol (4 ml), se agregó HCl 2 N (0,11 ml, 5 eq.), se agitó durante 15 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73a**) (22 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.38 (s, 4H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 6H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.24 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 – 0.95 (m, 1H), 0.52 – 0.36 (m, 2H), 0.22 – 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.83, -121.91; MS (ES+) 564.3 (M+1), (ES-) 562.2 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 58.73; H, 4.52; N, 11.42; encontrado: C, 58.72; H, 4.72; N, 11.10.

2. El pico 2 asignado como (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-

(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73b**) (100 mg, >95 % de ee) se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73b**) (0,063 g) como un sólido blanco; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 15.9 [CH_3OH, 1.3]; ^{1}H NMR: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 5H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 16.1, 5.9, 2.0 Hz, 3H), 5.61 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (dddd, *J* = 11.7, 8.2, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 0.56 – 0.36 (m, 2H), 0.24 – 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74 , -122.37; MS (ES^+): MS (ES+) 564.3 (M+1), MS (ES-) 562.2 (M-1). HPLC: HPLC (método 5191 modificado, Zorbax SB-C3, 3,0 x 150 mm, 5 mm, con un ZGC SB-C3, 2,1 x 12,5 mm de cartucho protector, amortiguador "A"=(98 % de acetato de amonio 0,1 M en 2 % de acetonitrilo), amortiguador "B"=100 % de acetonitrilo, absorbancia UV 250 nm; Rt = 19,89 min (99,33 %)]. A una solución de base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-

cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73b**) (43 mg) en metanol (15 ml), se agregó HCl 2 N (0,19 ml, 5 eq.), se agitó durante 15 min, se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**73b**) (39 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.31 (s, 4H, D_2O intercambiable), 7.70 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.31 (m, 6H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.95 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.89 (dddd, J = 14.8, 6.7, 3.4, 2.0 Hz, 1H), 0.41 – 0.20 (m, 2H), 0.09 – -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -121.84; MS (ES+) 564.3 (M+1), MS (ES-)562.3 (M-1), 598.2 (M+Cl). Análisis calculado para: $C_{30}H_{25}F_4N_5O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$: C, 58.30; H, 4.57; Cl, 5.74; N, 11.33; encontrado: C, 58.46; H, 4.71; Cl, 5.93; N, 11.22.

Esquema 74



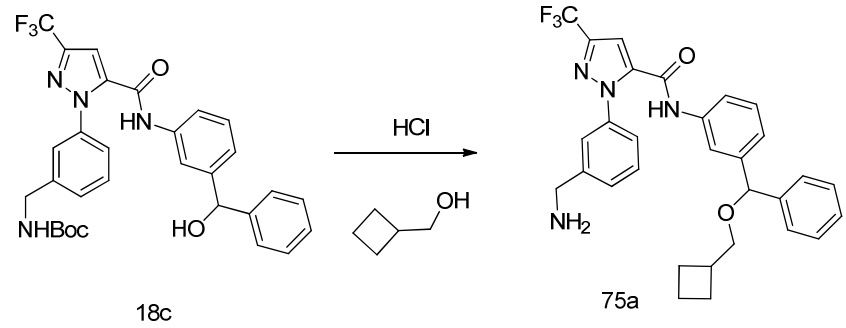
18c 74a

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**74a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (0,2 g, 0,353 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (3,80 ml, 15,21 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. Al producto crudo insoluble se agregó cloroformo (40 ml), 2-ciclopropiletanol (1,520 g, 16,94 mmol) y 2 g de gel de sílice. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse, y la suspensión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**74a**) (25 mg, 13 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 7H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 3H), 1.46 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.76 (ddt, J = 10.3, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 0.41 – 0.32 (m, 2H), 0.05 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.72; MS (ES+): 535.3 (M+1).

Esquema 75

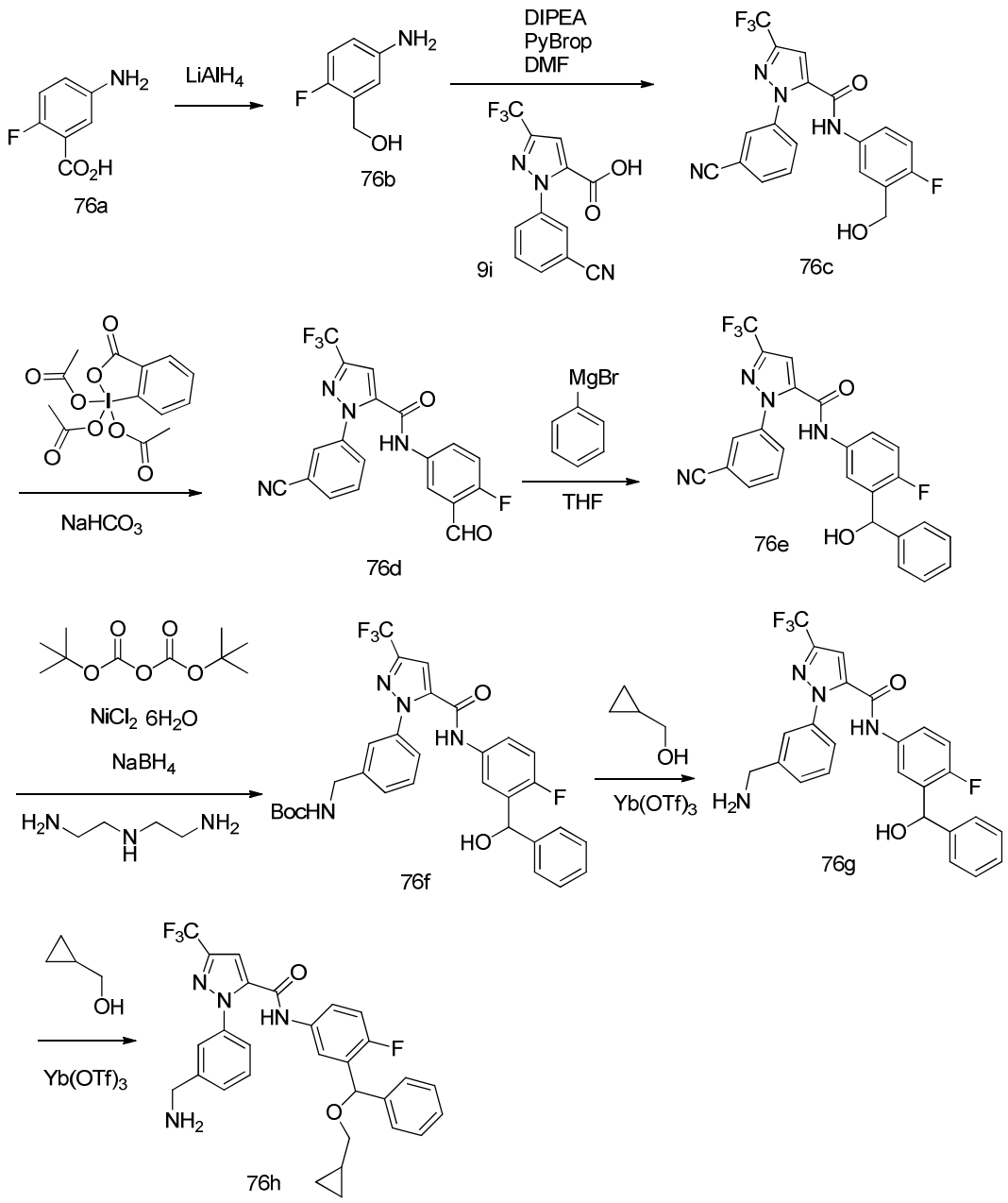


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**75a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (0,2 g, 0,353 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (3,80 ml, 15,21 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. Al producto crudo insoluble se agregó cloroformo (40 ml), 2-ciclobutilmetanol (1,480 g, 17,01 mmol) y 2 g de gel de sílice. La mezcla se concentró al vacío hasta secarse, y la suspensión obtenida se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**75a**) (15 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 5H), 7.24 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.37 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.05 – 1.89 (m, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72; MS (ES+): 535.3 (M + H).

Esquema 76



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76h**)

Etapa 1: Preparación de (5-amino-3-fluorofenil)metanol (**76b**)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,835

g, 48,3 mmol) en THF (50 ml), se agregó por goteo a 0 °C una solución de ácido 5-amino-3-fluorobenzoico (**76a**) (5 g, 32,2 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La suspensión obtenida se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (5-amino-2-fluorofenil)metanol (**76b**) (1,17 g, 8,29 mmol, 25,7 % de rendimiento) como un sólido de color tostado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.76 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 6.65 (ddt, *J* = 6.5, 2.9, 0.8 Hz, 1H), 6.39 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 2.9 Hz, 1H), 5.10 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.41 (dt, *J* = 5.8, 0.9 Hz, 2H); MS(ES+) 164.1 (M+23); (ES-) 140.0 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,992 g, 7,09 mmol), (5-amino-2-

fluorofenil)metanol (**76b**) (1 g, 7,09 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (3,30 g, 7,09 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (43 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,17 ml) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, v/v, 3/7) mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (50 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76c**) (1,213 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.56 (ddd, *J* = 7.9, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 9.8, 8.9 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96, -124.39; MS (ES^+): MS

(ES+) 405.1 (M+1), 427.4 (M+Na), (ES-) 403.1 (M-1), 807.3 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76c**) (1,205 g, 2,98 mmol) en diclorometano (20 ml), se agregó bicarbonato de sodio (1,252 g, 14,90 mmol). Se agregó periodinano de Dess-Martin (1,896 g, 4,47 mmol) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró conversión moderada. En ese momento, se agregó periodinano de Dess-Martin (1,896 g, 4,47 mmol) y se agitó durante 30 min. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Los solventes orgánicos combinados se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76d**) (0,552 g, 46,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (d, J = 37.4 Hz, 1H, D_2O

intercambiable), 10.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 1H), 8.24 - 7.82 (m, 5H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 1H); MS (ES^+): MS (ES+) 403.11 (M+1), 425.15 (M+Na), MS (ES-) 401.1 (M-1), 803.1 (2M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76d**) (0,528 g, 1,312 mmol) en THF (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó bromuro de fenilmagnesio (2,66 ml, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 3 h y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76e**) (0,338 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* =

7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.92 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97, -123.11. MS (ES^+): MS (ES+) 503.2 (M+Na), MS (ES-) 479.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**76f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76e**) (0,333 g, 0,693 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,041 g, 0,173 mmol), $(Boc)_2O$ (0,454 g, 2,07 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,157 g, 4,16 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/2, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,150 ml, 1,386 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se

filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener *ter*-butil 3-(5-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**76f**) (0,243 g, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 6H), 7.23 (q, *J* = 5.7, 4.5 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 10.77 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 5H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -123.19; MS (ES^+): MS (ES+) 607.2 (M+Na), MS (ES-) 583.3 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76g**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-1-il)bencilcarbamato (**76f**) (0,230 g, 0,393 mmol) en ciclopropilmetanol (3,39 ml, 47,2 mmol), se agregó trifluorometansulfonato de iterbio(III) (0,488 g, 0,787 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de TLC mostró (CMA80/CHCl3, 1/2, v/v) que la reacción se había completado. El exceso de solvente se bombeó, se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76g**) (139 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.83 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 5H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.91 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74, -123.20; MS (ES^+): MS (ES+) 485.2 (M+1), MS (ES-) 483.2 (M-1), 967.3 (2M-1).

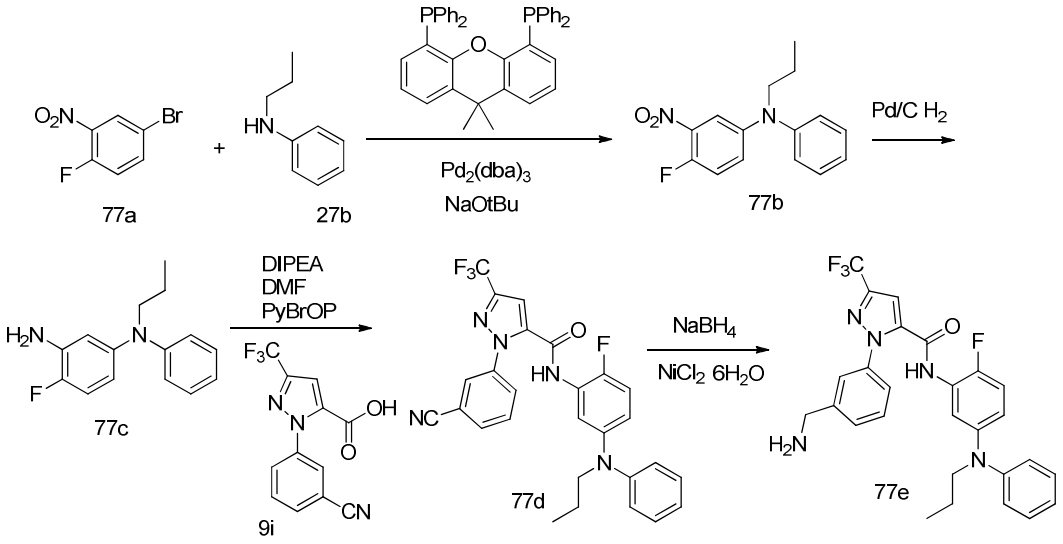
Etapa 7: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76h**)

A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(4-fluoro-3-

(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76g**) (0,131 g, 0,27 mmol) en ciclopropilmetanol (2,330 ml, 32,4 mmol), se agregó trifluorometansulfonato de iterbio(III) (0,503 g, 0,811 mmol) y se calentó a 80 °C durante la noche. El análisis de TLC mostró (CMA80/CHCl3, 1/2, v/v) que la reacción se había completado. El exceso de solvente se bombeó, se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash dos veces [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**76h**) (78 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 9.1, 4.7, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.05 (dddd, *J* = 11.6, 8.1, 6.8, 2.6 Hz, 1H), 0.58 – 0.37 (m, 2H), 0.22 – 0.08 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.79 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 9.1, 4.7, 2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.27 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 9.9, 8.9 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 – 0.99 (m, 1H), 0.55 – 0.39 (m, 2H), 0.23

– 0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74 , -123.09; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 537.2 (M-1), 573.2 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{26}F_4N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 63.61; H, 4.97; N, 10.23; encontrado: C, 63.99; H, 5.20; N, 9.89.

Esquema 77



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77e**)

Etapa 1: Preparación de 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**77b**)

A un matraz de un solo cuello de 250 ml con una barra agitadora magnética, se cargaron 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (**77a**) (2,24 ml, 18,18 mmol), *N*-propilanilina (**27a**) (3,11 ml, 21,82 mmol), 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,747 g, 18,18 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-

diil)bis(difenilfosfina) (1,052 g, 1,818 mmol) y *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,499 g, 0,545 mmol). El matraz se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno. Este ciclo se repitió tres veces. A los reactivos sólidos se inyectó tolueno (50 ml) en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en un flujo positivo de nitrógeno, enfriada hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash dos veces [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**77b**) (2,377 g, 8,67 mmol, 47,7 % de rendimiento) como un aceite marrón-amarillo; MS (ES^+): MS (ES+) 297.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 4-fluoro-N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**77c**)

A una solución de 4-fluoro-3-nitro-N-fenil-N-propilanilina (**77b**) (2,35 g, 8,57 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,182 g, 1,714 mmol). La mezcla se hidrogenó a 60 psi durante 2,5 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, que se lavó posteriormente con metanol (2 x 25 ml) y acetato de

etilo (25 ml). El exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 4-fluoro-N1-fenil-N1-propilbencen-1,3-diamina (**77c**) (0,168 g, 8 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.16 (dd, *J* = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 3H), 6.49 (dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.21 (ddd, *J* = 8.6, 3.9, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -140.87; MS (ES^+): MS (ES+) 245.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77d**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,215 g, 0,766 mmol), 4-fluoro-*N1*-fenil-*N1*-propilbencen-1,3-diamina (**77c**) (0,156 g, 0,639 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop, 0,357 g, 0,766 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (3,86 ml, 49,8 mmol) y *N*-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,556 ml, 3,19 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77d**) (0,149 g, 46 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 3.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (q, *J* = 8.4, 7.9 Hz, 2H), 0.87 (td, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -129.31; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 530.2 (M+Na), MS (ES-) 506.2 (M-1), 542.2 (M+Cl).

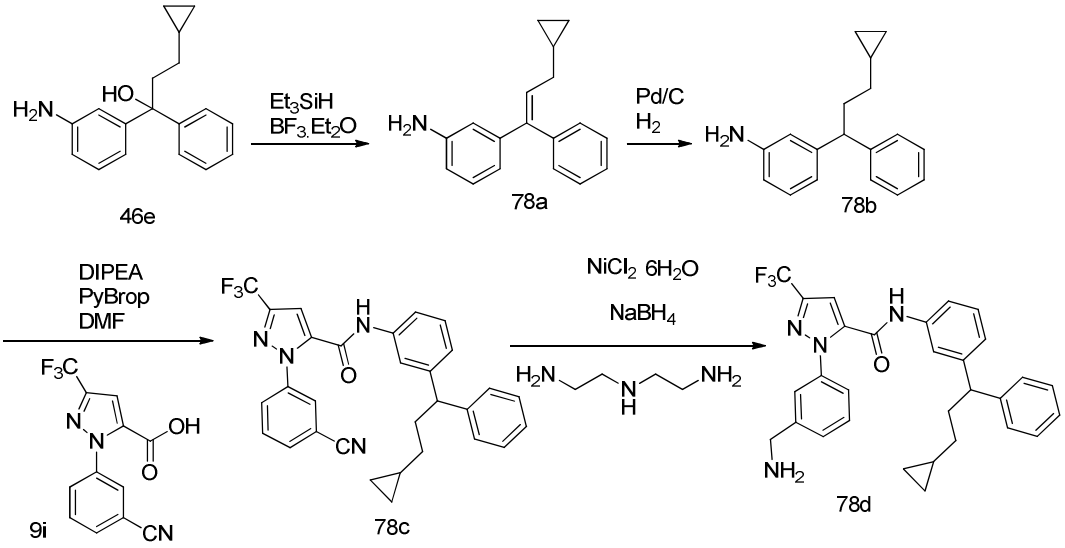
Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-

5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77d**) (0,132 g, 0,260 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,062 g, 0,260 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,059 g, 1,561 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado. El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol/cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-5-(fenil(propil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**77e**) (0,039 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.10 (m, 4H), 6.96 - 6.82 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 1.54 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.31

(dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 4H), 6.97 - 6.83 (m, 4H), 3.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75 , -129.58; MS (ES^+): MS (ES+) 512.2 (M+1), MS (ES-) 510.2 (M-1); análisis calculado para $C_{27}H_{25}F_4N_5O \cdot 0.75H_2O$: C, 61.77; H, 5.09; N, 13.34; encontrado: C, 61.71; H, 5.03; N, 12.80.

Esquema 78



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78d**)

Etapa 1: Preparación de (E)- y (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina (**78a**)

A una solución agitada de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ol (**46e**) (0,17 g, 0,636 mmol) en diclorometano

(15 ml) a 0 °C, se agregaron $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,322 ml, 2,54 mmol) y trietilsilano (0,203 ml, 1,272 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se inactivó cuidadosamente con solución saturada de bicarbonato de sodio. La reacción se agitó durante 5 min y se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)- y (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina pura (**78a**) (151 mg, 95 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (**78b**)

A una suspensión de Pd sobre 10 % de carbón (32,0 mg) en acetato de etilo (25 ml), se agregaron (E)- y (Z)-3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)anilina (**78a**) (150 mg, 0,602 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (**78b**) (133 mg, 88 % de

rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.33 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.02 (td, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H), 1.07 (qd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 0.77 – 0.59 (m, 1H), 0.42 – 0.30 (m, 2H), -0.03 -0.11 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (132 mg, 0,47 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron 3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)anilina (**78b**) (130 mg, 0,517 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,655 ml, 3,76 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 241 mg, 0,517 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de

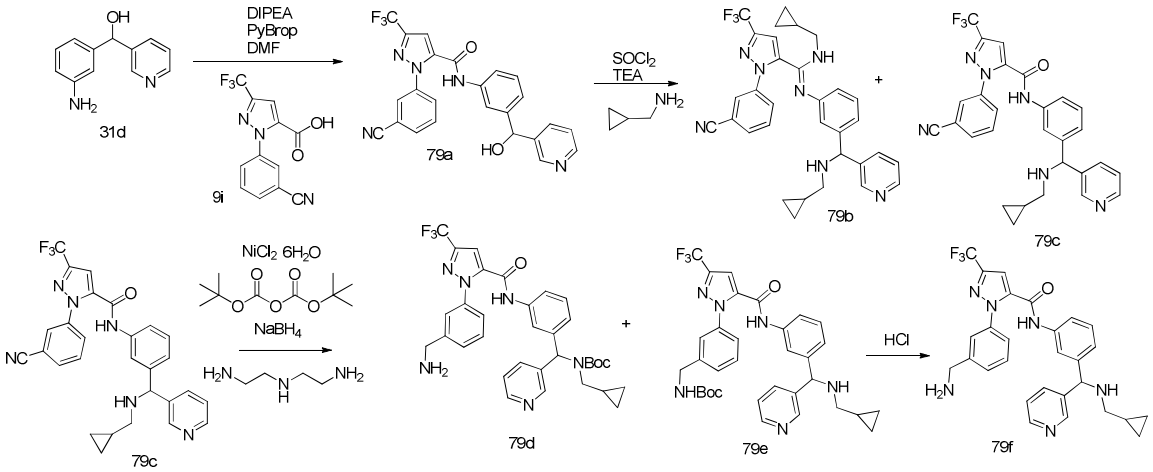
sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo/hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78c**) (194 mg, 0,377 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite; MS (ES+) 537.3 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78d**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78c**) (180 mg, 0,350 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (18,14 mg, 0,076 mmol), y luego borohidruro de sodio (83 mg, 2,188 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/2, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,087 ml, 0,805 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78d**) (165 mg, 0,318 mmol, 91 % de rendimiento) como un semisólido blanco. El semisólido se disolvió en metanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,043 ml, 0,513 mmol), se agitó durante 15 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilpropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**78d**) (100 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.34 – 6.59 (m, 5H), 7.16 (dp, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.08 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.07 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 0.78 – 0.60 (m, 1H), 0.43 – 0.29 (m, 2H), -0.07 (td, J = 5.4, 3.8 Hz, 2H); ^{19}FNMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 519.57 (M+1), (ES-) 517.2 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_3N_4O \cdot 1.5HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 60.48; H, 5.58; Cl, 8.93; N, 9.40 encontrado: C, 60.12; H, 5.40; Cl, 8.65; N, 9.80.

Esquema 79



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79f**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79a**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,463 g, 1,648 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-aminofenil)(piridin-3-il)metanol (**31d**) (0,33 g, 1,648 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,435 ml, 8,24 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,922 g, 1,978 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se

filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79a**) (0,653 g, 1,409 mmol, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7,1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.52 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 6.15 (d, J = 3.9Hz, 1H), 5.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98 ; MS (ES-) 462.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (Z)-1-(3-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N'-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboximidamida (**79b**) y 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79a**) (0,32 g, 0,691 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregaron cloruro de tionilo (0,151 ml, 2,072 mmol), trietilamina (0,289 ml, 2,072 mmol) y

se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10,00 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (1,198 ml, 13,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se diluyó con cloroformo (25 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9;1 en hexano) para obtener (Z)-1-(3-cianofenil)-N-(ciclopropilmetil)-N'-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboximidamida (**79b**) (0,05 g, 0,088 mmol, 12,71 % de rendimiento) como un aceite incoloro: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.34 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 6.80 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.91 - 5.84 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.32 - 2.05 (m, 3H), 0.82 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 0.56 - 0.47 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.27 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 0.08 - 0.01 (m, 2H); MS ES(+) 570.3 (M+1), (ES-) 568.3 (ES-). La elución adicional

produjo 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79c**) (0,07 g, 0,136 mmol, 19,63 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 5H), 7.57 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.18 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 2.29 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.38 (td, *J* = 5.7, 3.7 Hz, 2H), 0.13 - 0.02 (m, 2H); MS (ES+) 517.2 (M+1); (ES-) 515.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**79d**) y ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**79e**)

A una solución agitada de -(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79c**) (0,25 g, 0,484 mmol) en metanol anhidro (5 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (0,317 g, 1,452 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,029 g, 0,121

mmol). Se agregó borohidruro de sodio (0,110 g, 2,90 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. La TLC (50 % de EtOAc/MeOH 9;1 en hexanos) mostró que el material de inicio estaba presente. A la mezcla de reacción se agregaron más cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,029 g, 0,121 mmol) y borohidruro de sodio (0,110 g, 2,90 mmol) en porciones durante 15 min, se agitó durante 30 min a 0 °C. La TLC no mostró cambios; se pueden ver dos productos principales, uno tiene el mismo Rf (factor de retención) que el material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,105 ml, 0,968 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**79d**) (0,036 g, 11,98 %

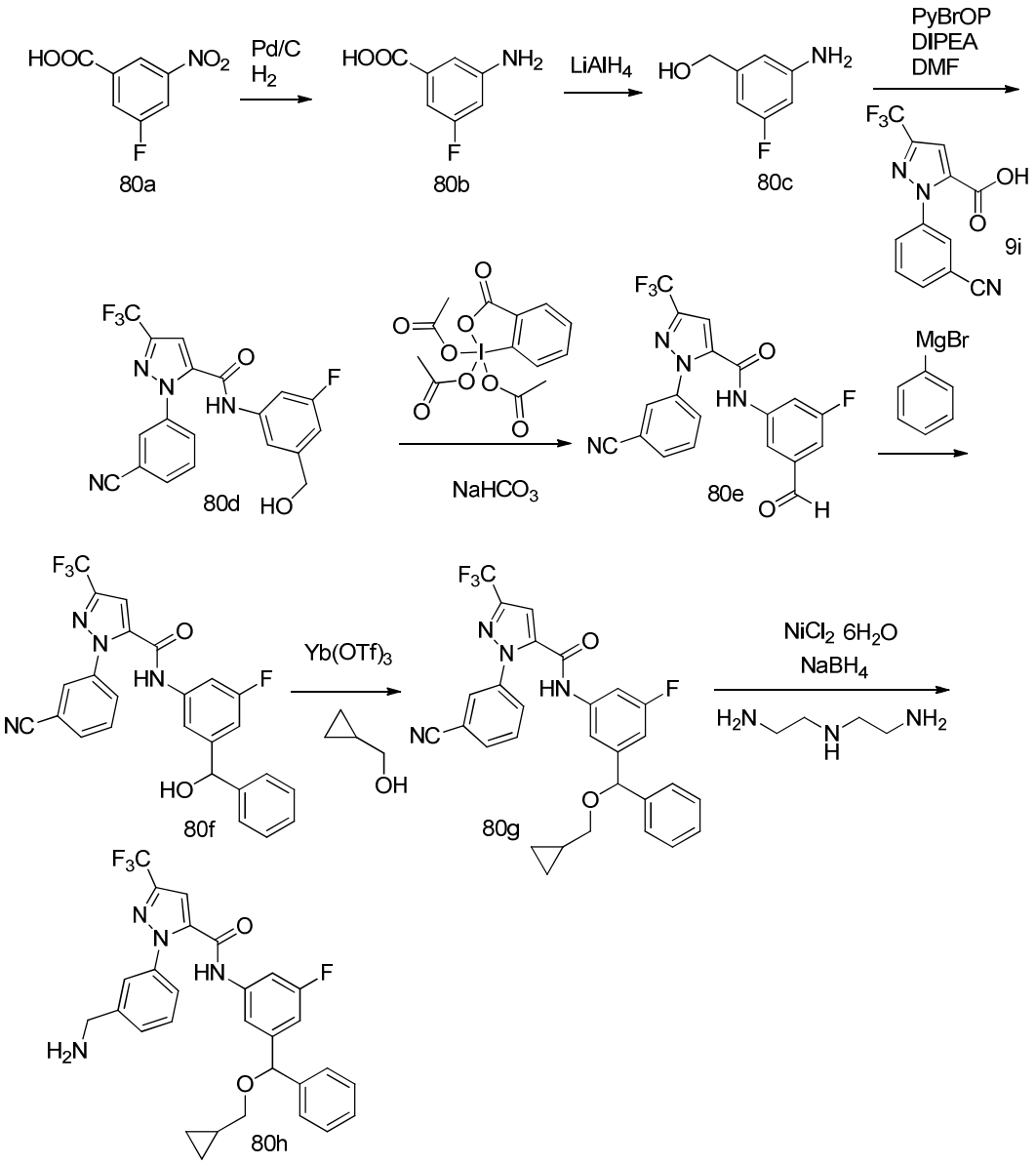
de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.54 (m, 4H), 7.53 – 7.20 (m, 8H), 5.03 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.40 – 0.90 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.11 – -0.00 (m, 3H) ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 621.3 (M+1). La elución adicional produjo ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**79e**) (0,030 g, 9,99 % de rendimiento) como un sólido blanco que tenía el mismo Rf que el material de inicio; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.19 (m, 11H), 4.88 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.00 – 0.79 (m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.09 – 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 332.3 (1/2M+Na), 621.3 (M+1), (ES-) 619.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79f**)

Una solución de ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(piridin-3-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**79d**) (0,03 g, 0,048 mmol) y ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-

il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**79e**) (0,030 g, 0,048 mmol) se disolvieron por separado en metanol (2,5 ml), y se agregó HCl concentrado (0,073 ml, 2,42 mmol) y agua (0,073 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-150 % de metanol en cloroformo para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**79f**) (0,035 g, 66 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1 H), 10.42 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.81 – 2.56 (m, 2H), 1.21 – 1.01 (m,1H), 0.63 – 0.41 (m,2H), 0.35 – 0.16 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 521.3 (M+1), (ES-) 555.2 (M+Cl).

Esquema 80



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80h**)

Etapa 1: Preparación de ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (**80b**)

A una solución de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (**80a**) (2,5 g, 13,51 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio (10

% de Pd sobre carbón) (0,287 g, 2,70 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 2 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, la almohadilla de Celite se lavó posteriormente con metanol (2 x 25 ml) y acetato de etilo (25 ml). El exceso de solventes se bombeó a presión reducida para obtener ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (**80b**) (1,903 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 9.4, 2.5, 1.4 Hz, 1H), 6.52 (dt, J = 11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113.44; MS (ES^+): MS (ES+) 156.0 (M+1), MS (ES-) 153.9 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-5-fluorofenil)metanol (**80c**)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,209 g, 31,8 mmol) en THF (50 ml), se agregó por goteo a 0 °C una solución de ácido 3-amino-5-fluorobenzoico (**80b**) (1,9 g, 12,25 mmol) en THF (30 ml) durante un período de 30 min en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se enfrió hasta 0 °C, se inactivó cuidadosamente con acetato de etilo (50 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua (50 ml) en un flujo positivo de nitrógeno, se filtró a

través de una almohadilla pequeña de Celite, y la almohadilla de Celite se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los orgánicos se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-5-fluorofenil)metanol (**80c**) (0,594 g, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.33 (dt, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H), 6.23 - 6.11 (m, 2H), 5.36 (s, 2H, D_2O intercambiable), 5.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114.63; MS (ES^+): MS (ES+) 142.02 (M+1), MS (ES-) 140.00 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80d**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,375 g, 4,89 mmol), (3-amino-5-fluorofenil)metanol (**80c**) (0,575 g, 4,07 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrOP, 2,279 g, 4,89 mmol), se *[omisión en el texto fuente]* sucesivamente N,N-dimetilformamida (24,60 ml, 318 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (3,55 ml, 20,37 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml); la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80d**) (1,416 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 6.90 (ddd, *J* = 9.7, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -112.56; MS (ES^+): MS (ES+) 427.20 (M+Na), MS (ES-) 403.22 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80d**) (1,36 g, 3,36 mmol) en diclorometano (20

ml), se agregó bicarbonato de sodio sólido (1,413 g, 16,82 mmol), luego periodinano de Dess-Martin (2,140 g, 5,05 mmol) en una porción y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró conversión moderada. A la reacción se agregó periodinano de Dess-Martin (2,140 g, 5,05 mmol) y se agitó durante 16 h. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, el exceso de solvente se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80e**) (0,910 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.4, 2.6, 1.3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -110.28; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 425.11 (M+Na), MS (ES-) 401.06 (M-1), 803.15 (2M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80e**) (0,413 g, 1,027 mmol) en THF (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó bromuro de fenilmagnesio (2,084 ml, 2,084 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80f**) (155 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.00 (dt, *J* = 9.8, 1.7 Hz, 1H),

6.10 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.00, -112.17; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 503.1 (M+Na), MS (ES-) 479.1 (M-1), 959.1 (2M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80g**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80f**) (0,113 g, 0,235 mmol) en ciclopropilmetanol (1,689 ml, 23,52 mmol), se agregó trifluorometansulfonato de iterbio(III) (0,292 g, 0,470 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el exceso de solvente se bombeó a presión reducida, y el residuo se trató con agua (30 ml), se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El exceso de solvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80g**) (31 mg, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-

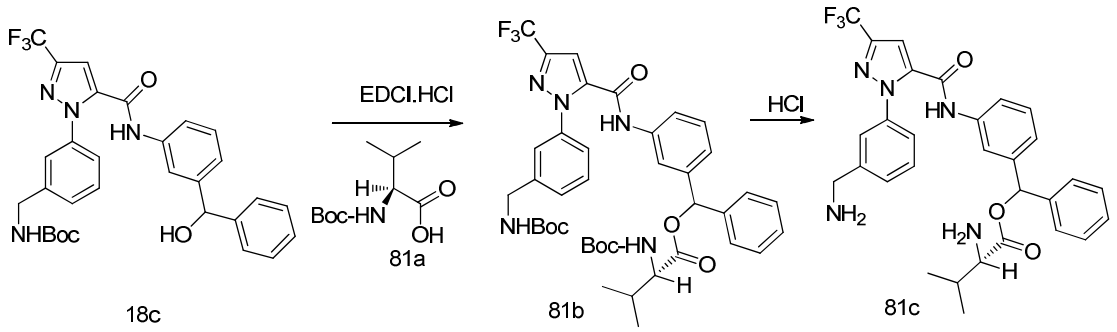
d_6) δ 10.86 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 4H), 7.27 (dd, *J* = 5.4, 2.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 1H), 0.47 (dt, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 0.22 - 0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -111.79; MS (ES^+): MS (ES+) 557.2 (M+Na), MS (ES-) 533.2 (M-1), 569.0 (M+Cl).

Etapa 7: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80h**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80g**) (0,026 g, 0,049 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,017 g, 0,073 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,022 g, 0,584 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,053 ml, 0,486 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se

evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-5-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**80h**) (18 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.22 (m, 6H), 7.09 - 6.88 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 1H), 0.57 - 0.38 (m, 2H), 0.16 (tq, *J* = 4.8, 2.9, 2.5 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 4.1, 2.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.23 (m, 6H), 7.06 - 6.91 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 1H), 0.47 (dt, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2H), 0.15 (td, *J* = 5.6, 4.9, 3.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76, -111.81; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 537.1 (M-1).

Esquema 81



Preparación de (2S)-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil 2-amino-3-metilbutanoato (**81c**)

Etapa 1: Preparación de (2R)-(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil 2-((ter-butoxicarbonil)-amino)-3-metilbutanoato (**81b**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (132 mg, 0,233 mmol) en DMF (4 ml), se agregaron ácido (S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (**81a**) (101 mg, 0,466 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (29,0 mg, 0,235 mmol) y N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina clorhidrato (90 mg, 0,468 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante

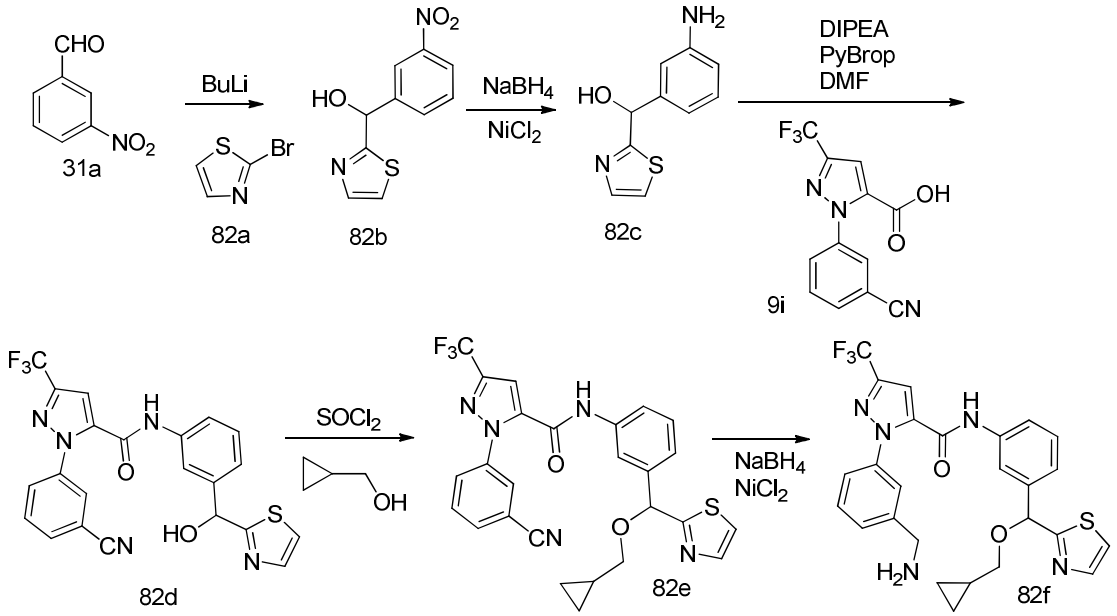
cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener (2R)-(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil-2-((ter-butoxicarbonil)-amino)-3-metilbutanoato (**81b**) (125 mg, 70 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.12 (m, 16H), 6.78 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (ddd, J = 8.1, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 1.36 (d, J = 1.6 Hz, 18H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82; MS (ES+): 766.5 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de (2S)-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil 2-amino-3-metilbutanoato (**81c**)

Una solución de (2R)-(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil-2-((ter-butoxicarbonil)-amino)-3-metilbutanoato (**81b**) (60 mg, 0,078 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (0,830 ml, 3,32 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que

se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1)] para obtener (2S)-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil 2-amino-3-metilbutanoato (**81c**) (35 mg, 79 % de rendimiento, como una mezcla de diastereoisómeros) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 4H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.32 (m, 6H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 0.94 – 0.86 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 , -60.81; MS (ES+): 566.3 (M+1).

Esquema 82



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)-fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82f**)

Etapa 1: Preparación de 3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82b**)

A una solución de 2-bromotiazol (**82a**) (1,8 ml, 17,42 mmol) en éter (12 ml) a -78 °C, se agregó por goteo n-BuLi (11,00 ml, 17,60 mmol) y se agitó a -78 °C durante 2 h. Al tiazol 2-litiado se agregó por goteo una solución de 3-nitrobenzaldehído (**31a**) (2,63 g, 17,42 mmol) en THF (18 ml) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en hexano (1:0 a 2:1)] para obtener (3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82b**) (1,1 g, 27 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (ddd, J = 2.2, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 8.3, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (dddd, J = 7.8, 1.7, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H); MS (ES+): 259.1 (M+23).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82c**)

A una solución de (3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82b**) (1,072 g, 4,54 mmol) en metanol (27 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,270 g, 1,134 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,701 g, 18,15 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,0 ml, 9,26 mmol), se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener (3-aminofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82c**) (667 mg, 71 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 – 6.62 (m, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 6.43 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H); MS (ES+): 207.1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82d**)

A una solución de (3-aminofenil)(tiazol-2-il)metanol (**82c**) (0,983 g, 3,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (26 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,872 g, 3,10 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,40 ml, 25,3 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (1,476 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82d**) (1,113 g, 76 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.58 (m, 6H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H); MS

(ES+): 470.1 (M + 1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82d**) (500 mg, 1,065 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,240 ml, 3,29 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,4 ml, 10,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al compuesto de cloro se agregó ciclopropilmetanol (8,00 ml, 97 mmol), trietilamina (1,300 ml, 9,33 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. Se agregó trietilamina (1,4 ml, 10,04 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a 70 °C durante 15 h y a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82e**) (296 mg, 53 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

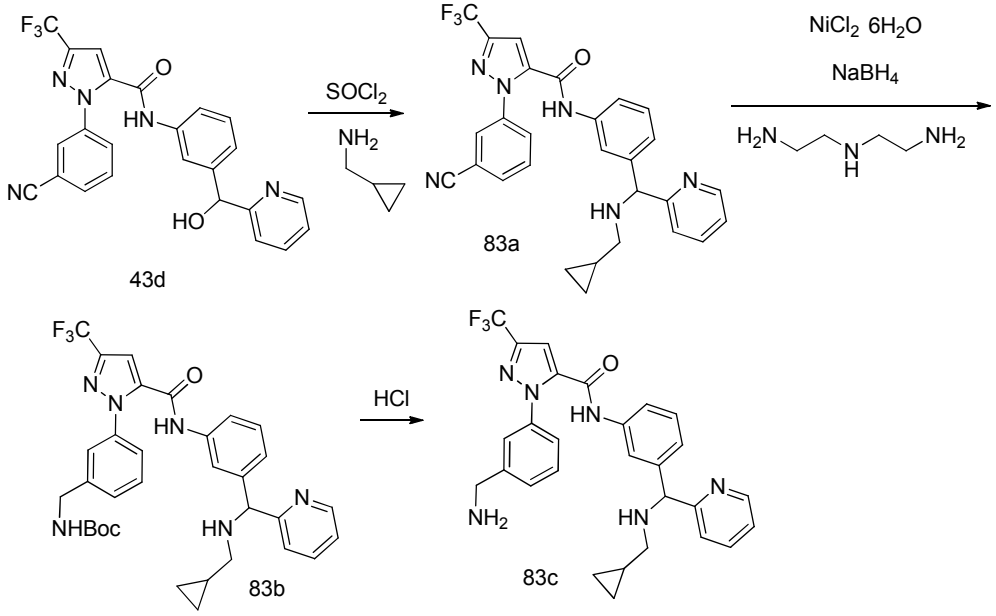
10.53 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.38 (m, 6H), 7.15 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 0.95 – 0.81 (m, 1H), 0.37 – 0.20 (m, 2H), 0.07 – -0.08 (m, 2H); MS (ES+): 524.2 (M + 1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82e**) (233 mg, 0,445 mmol) en MeOH (10 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (23,00 mg, 0,097 mmol), y luego borohidruro de sodio (107 mg, 2,78 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,100 ml, 0,912 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12

g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82f**) (54 mg, 23 %) como una goma incolora. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.37 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.10 – 1.04 (m, 1H), 0.52 – 0.45 (m, 2H), 0.22 – 0.15 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.73; MS (ES+): 528.2 (M+H).

Esquema 83



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**43d**) (0,48 g, 1,036 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,240 ml, 3,29 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,3 ml, 9,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Al compuesto de cloro se agregó ciclopropilmetanamina (1520 mg, 20,74 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. Al residuo se agregó acetonitrilo (15 ml), se calentó a reflujo durante 16,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), se secó en $MgSO_4$, y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 4:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83a**) (119 mg, 22 %) como un semisólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

10.64 (s, 1H), 8.47 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.79 – 7.15 (m, 9H), 4.90 (s, 1H), 2.40 – 2.20 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.44 – 0.30 (m, 2H), 0.09 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+): 517.3 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**83b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83a**) (72 mg, 0,139 mmol) en MeOH (4 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (92 mg, 0,418 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (7,0 mg, 0,029 mmol), y luego borohidruro de sodio (33,0 mg, 0,856 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se agregaron más cloruro de níquel(II) hexahidrato (5 mg) y borohidruro de sodio (23 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,03 ml, 0,279 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los

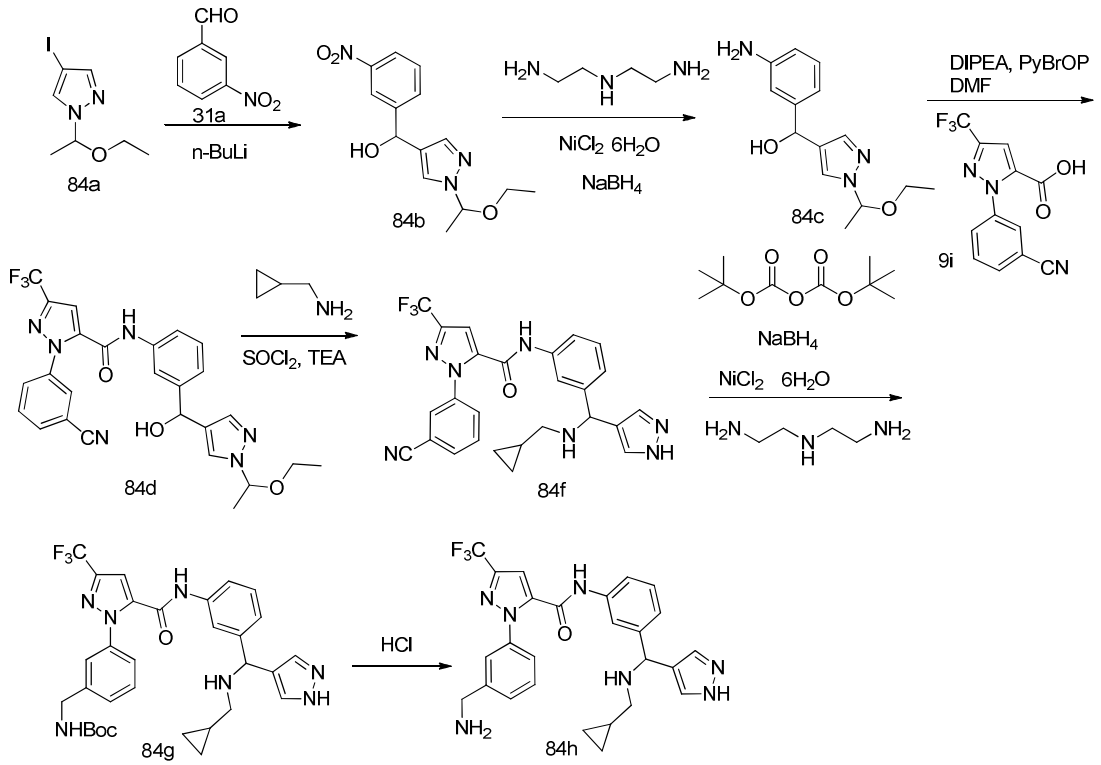
extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 4:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**83b**) (13 mg, 15 %); MS (ES+): 621.2 (M + H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83c**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**83b**) (13 mg, 0,021 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,23 ml, 0,922 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**83c**) (5,3 mg, 49 %) como un semisólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8.49 (ddd, J = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.80 – 7.13 (m, 13H), 4.97 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 1.02 – 0.81 (m, 1H), 0.54 – 0.39 (m, 2H), 0.12 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.73; MS (ES+): 521.2 (M+1).

Esquema 84



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84h**)

Etapa 1: Preparación de (1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(3-nitrofenil)metanol (**84b**)

A una solución de 1-(1-etoxietil)-4-yodo-1H-pirazol (**84a**) (5 g, 18,79 mmol) (preparada según indica Lin, Qiyan et al; *Organic Letters* 11(9):1999-2002 (2009)) en éter (16 ml), enfriada a -78 °C, se agregó por goteo una solución de n-butil litio (12,0 ml, 19,2 mmol) en hexano, luego se agitó durante 30 min a -78 °C. Al anión formado se agregó lentamente una solución de 3-nitrobenzaldehído (**31a**) (2,87 g,

18,79 mmol) en THF (24 ml) a -78 °C, se agitó a -78 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener (1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(3-nitrofenil)metanol (**84b**) (3,537 g, 64,6 %) como una goma amarilla; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (ddd, *J* = 8.1, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (ddq, *J* = 7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.04 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.47 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 3.23 – 3.05 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (td, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 3H); MS (ES+) 314.184 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)metanol (**84c**)

A una solución de (1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(3-nitrofenil)metanol (**84b)** (3,437 g, 11,80 mmol) en metanol (70 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,701 g, 2,95 mmol). Se agregó borohidruro de

sodio (1,822 g, 47,2 mmol) en porciones durante un período de 30 min, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,60 ml, 24,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (RT) durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (240 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener (3-aminofenil)(1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)metanol (**84c**) (3,104 g, 100 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.27 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (ddt, J = 7.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.45 – 6.32 (m, 1H), 5.53 – 5.39 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.14 (dqd, J = 9.6, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 3H), 1.01 (td, J = 7.0, 0.8 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84d**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (3,19 g, 11,34 mmol) en DMF (90 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**84c**) (3,19 g, 11,34 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (16,0 ml, 92 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 5,40 g, 11,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 120 ml), salmuera (120 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84d**) (4,766 g, 80 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 4H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 3H), 0.99 (td, J = 7.0, 1.1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((1-(1-etoxietil)-1H-pirazol-4-il)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84d)** (559 mg, 1,066 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,16 ml, 2,167 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (0,91 ml, 6,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1600 mg, 21,82 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. A la mezcla de reacción se agregaron acetonitrilo (15 ml), trietilamina (0,45 ml), se calentó a reflujo durante 17 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84f**) (264 mg, 49 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60

(s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.50 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 17.4, 9.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.37 – 2.09 (m, 3H), 0.86 (d, *J* = 22.2 Hz, 1H), 0.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.05 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.97; MS (ES) 506 (ES+).

Etapa 5: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**84g**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84f**) (236 mg, 0,467 mmol) en MeOH (8 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (312 mg, 1,415 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (60,0 mg, 0,253 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (181 mg, 4,69 mmol) durante 5 min y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,230 ml, 2,110 mmol), se agitó a RT durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (120 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (60 ml).

Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**84g**) (154 mg, 54 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.38 (m, 5H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.95 – 0.80 (m, 1H), 0.44 – 0.28 (m, 2H), 0.10 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81.

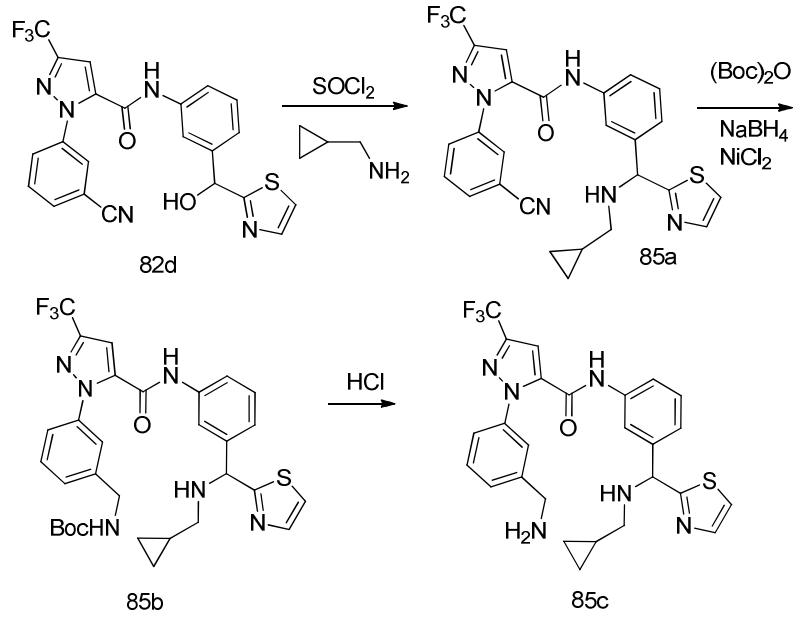
Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84h**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**84g**) (0,134 g, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se agregó lentamente una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,4 ml, 9,60 mmol) y se agitó a RT

durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos y se decantó para retirar el solvente. El residuo se trató con hexanos y se volvió a decantar. El residuo blanco se concentró al vacío hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash [8 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84h**) (73 mg, 65 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.60 (bs, 1 H), 10.68 (s, 1H), 7.62 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.33 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.26 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 0.96 – 0.82 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 2H), 0.07 – 0.01 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.74; MS (ES-)507.9 (M-1). A una solución de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84h**) en metanol (5 ml), se agregó HCl (0,055 ml, 0,656 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en IPA (1 ml) mediante calentamiento. A la solución transparente se agregó éter (10 ml) y se calentó a reflujo durante 15 min. El sólido blanco obtenido se recolectó mediante filtración, se

lavó con éter, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**84h**) (0,062 g, 0,100 mmol, 76 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 4H), 7.66 - 7.49 (m, 5H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 0.59 - 0.48 (m, 2H), 0.30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 510.3 (M+1); (ES-) 508.3 (M-1); análisis calculado para $C_{26}H_{26}F_3N_7O \cdot 2.25HCl \cdot 2.25H_2O$: C, 49.40; H, 5.22; Cl, 12.62; N, 15.51; encontrado: C, 49.09; H, 5.18; Cl, 12.99; N, 15.10.

Esquema 85



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(tiazol-2-il)metil)-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**82d**) (500 mg, 1,065 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,240 ml, 3,25 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (1,350 ml, 9,69 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó ciclopropilmetanamina (1600 mg, 21,82 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. A la

mezcla de reacción se agregaron acetonitrilo (15 ml) y trietilamina (0,7 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85a**) (181 mg) como un sólido marrón. MS (ES+): 523.2 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil-carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**85b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85a**) (170 mg, 0,325 mmol) en MeOH (6 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (217 mg, 0,986 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (42,0 mg, 0,177 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (126 mg, 3,26 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-

1,2-diamina (0,160 ml, 1,464 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 4:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil-carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**85b**) (35 mg, 17 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.18 (m, 10H), 5.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.04 – 0.78 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.11-0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81; MS (ES+): 627.2 (M + 1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85c**)

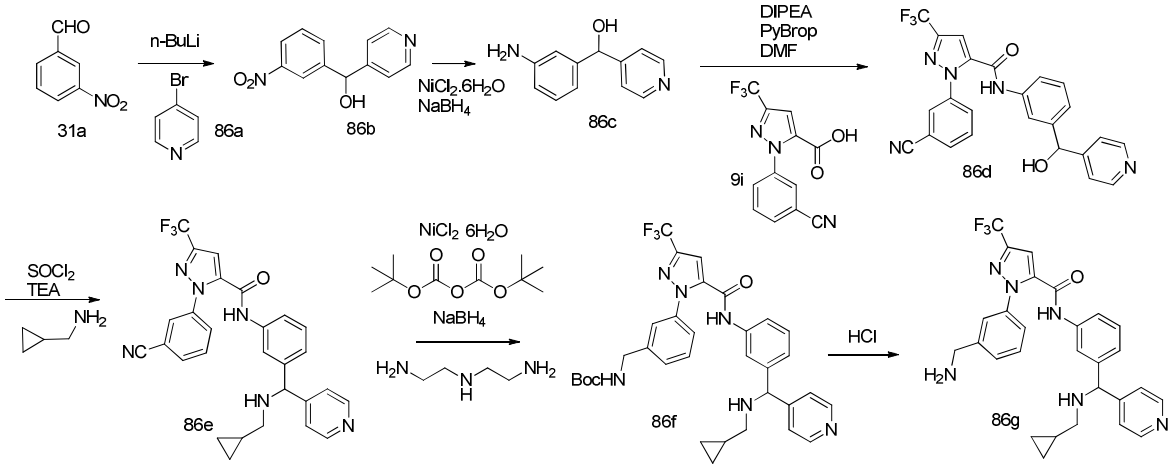
A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**85b**) (33

mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,570 ml, 2,280 mmol) (4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1)] para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85c**) (24 mg, 87 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.02 – 0.83 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.14 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74; MS (ES+) 527.3 (M+1). A una solución de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85c**) (0,3 g, 0,570 mmol) en IPA (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,176 ml, 2,117 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó al vacío para retirar el exceso de HCl y se disolvió

en IPA (5 ml) con calentamiento para solubilizar. A la solución homogénea se agregó éter (50 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**85c**) (0,27 g, 0,425 mmol, 74,5 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, óxido de deuterio) δ 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 3H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 0.88 - 0.72 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - -0.08 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, D2O) δ -62.31; MS (ES+) 527.3 (M+1); (ES-) 525.2 (M-1); análisis calculado para $C_{26}H_{25}F_3N_6OS \cdot 2.25HCl \cdot 2.5H_2O$: C, 47.77; H, 4.97; Cl, 12.20; N, 12.86; S, 4.91; encontrado: C, 48.01; H, 5.26; Cl, 11.94; N, 12.34; S, 4.85.

Esquema 86



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86g**)

Etapa 1: Preparación de (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanol (**86b**)

Una solución de 4-bromopiridina clorhidrato (4,8 g) en agua (50 ml) se neutralizó con NaOH acuoso 6 N, luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, luego se filtraron y se concentraron para obtener 4-bromopiridina (aceite marrón claro, 1,65 g, bajo rendimiento debido a bajo punto de ebullición, cierta pérdida por la concentración). A una solución de 4-bromopiridina (1,58 g, 10,00 mmol) en éter (8 ml), enfriada a -78 °C, se agregó por goteo n-butil litio (6,30 ml, 10,08 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. A la mezcla de reacción a -78 °C se agregó una solución de 3-nitrobenzaldehído (**31a**) (1,511 g, 10,00

mmol) en THF (12 ml), se agitó a -78 °C durante 2 h, y luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (40 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanol (**86b**) (1,005 g, 44 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 – 8.50 (m, 2H), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 4.6, 1.6, 0.7 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H).; MS (ES+): 231.1 (M + 1).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(piridin-4-il)metanol (**86c**)

Una solución de (3-nitrofenil)(piridin-4-il)metanol (**86b**) (953 mg, 4,14 mmol) en metanol (25 ml) se enfrió hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (246 mg, 1,035 mmol), y luego borohidruro de sodio (639 mg, 16,56 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó

con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,900 ml, 8,33 mmol), se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener (3-aminofenil)(piridin-4-il)metanol (**86c**) (655 mg, 79 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 – 8.44 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 4.4, 1.6, 0.7 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 – 6.48 (m, 2H), 6.40 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).; MS (ES+): 201.1 (M + 1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86d**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (892 mg, 3,17 mmol) en DMF (26 ml), se agregaron (3-aminofenil)(piridin-4-il)metanol (**86c**) (634 mg, 3,17 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,50 ml, 25,8 mmol) y

hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 1509 mg, 3,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (75 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86d**) (1,09 g, 74 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.52 – 8.46 (m, 2H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.54 (m, 4H), 7.35 (ddd, *J* = 4.5, 1.6, 0.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98; MS (ES+): 464.1 (M + 1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86d**) (0,4 g, 0,863 mmol) en diclorometano (18 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo

(0,2 ml, 2,70 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (1,1 ml, 7,89 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó ciclopropilmetanamina (1,3 g, 17,73 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano. A la mezcla de reacción se agregaron acetonitrilo (14 ml) y trietilamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (120 ml), se lavó con agua (60 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86e**) (26 mg, 5,8 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.49 – 8.44 (m, 2H), 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.62 (m, 3H), 7.56 (dt, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 2H), 0.1.00-0.80 m, 1H), 0.43 – 0.33 (m, 2H), 0.10 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98; MS (ES+): 517.3 (M + 1).

Etapa 5: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**86f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86e**) (24 mg, 0,046 mmol) en MeOH (3 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (31,0 mg, 0,141 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (6,0 mg, 0,025 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (18 mg, 0,466 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,022 ml, 0,203 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 4:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**86f**) (12 mg, 42 %) como una goma

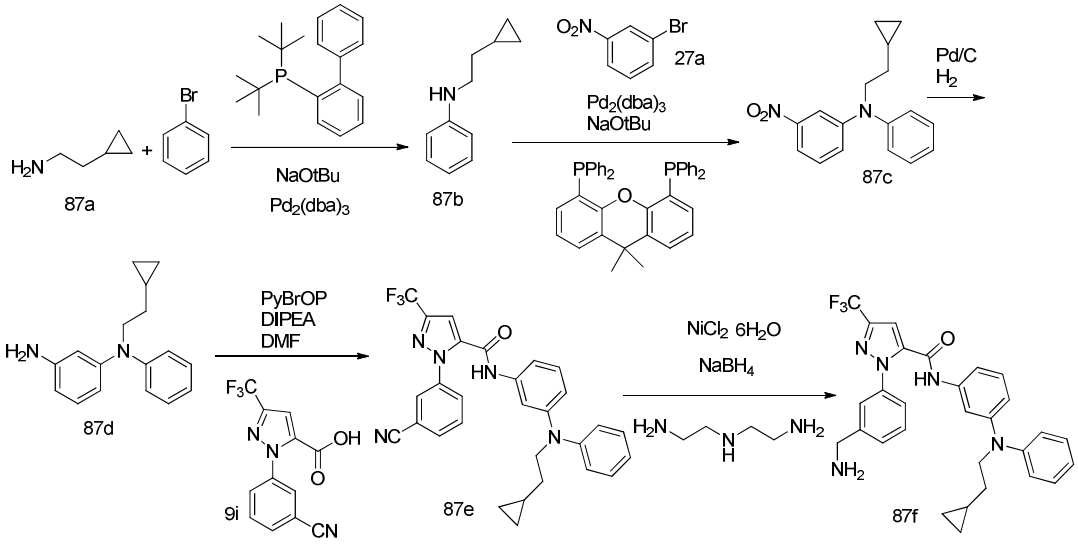
incolora. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8.47 – 8.40 (m, 2H), 7.65 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.19 (m, 10H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.38 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.51 – 0.42 (m, 2H), 0.08 (td, J = 5.3, 4.8, 3.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.71; MS (ES+): 621.2 (M + H).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**86f**) (12 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,210 ml, 0,841 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**86g**) (4,1 mg, 41 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, metanol- d_4) δ 8.46 – 8.41 (m, 2H), 7.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H),

7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.38 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 2H), 1.04 – 0.91 (m, 1H), 0.55 – 0.42 (m, 2H), 0.12 – 0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol- d_4) δ -63.75; MS (ES+): 521.3 (M+1).

Esquema 87



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**87f**)

Etapa 1: Preparación de N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**)

A un matraz de un solo cuello de 50 ml con una barra agitadora magnética, se cargaron 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,673 g, 7,01 mmol), bifenil-2-ildi-ter-butilfosfina (0,209 g, 0,701 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,321 g, 0,350 mmol). En esta etapa, el matraz se

desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno. A esta mezcla sólida se agregaron sucesivamente 2-ciclopropiletanamina (**87a**) (0,662 ml, 7,01 mmol), bromobenceno (0,738 ml, 7,01 mmol) y tolueno (10 ml) en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de nitrógeno. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 5/95, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, la almohadilla de Celite se lavó posteriormente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**) (198 mg, 18 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.97 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 2H), 6.59 - 6.31 (m, 3H), 5.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 2.97 (td, J = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 1.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.83 - 0.61 (m, 1H), 0.44 - 0.24 (m, 2H), 0.06 - -0.05 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**)

A un matraz de un solo cuello de 50 ml con una barra

agitadora magnética, se cargó 1-bromo-3-nitrobenceno (**27a**) (0,245 g, 1,213 mmol) y N-(2-ciclopropiletil)anilina (**87b**) (0,163 g, 1,011 mmol), se disolvieron en tolueno (15 ml) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,078 g, 0,809 mmol), se agregaron (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,058 g, 0,101 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,028 g, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h en un flujo positivo de nitrógeno, se enfrió hasta temperatura ambiente, y el exceso de solvente se evaporó hasta secarse. La reacción se inactivó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] como eluyente para obtener N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**) (280 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite marrón-amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbencen-1,3-diamina (**87d**)

Una solución de N-(2-ciclopropiletil)-3-nitro-N-fenilanilina (**87c**) (0,261 g, 0,924 mmol) en metanol (20 ml) se trató con paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,039 g,

0,370 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 3 h a temperatura ambiente. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, la almohadilla de Celite se lavó posteriormente con metanol (2 x 25 ml) y acetato de etilo (25 ml). El exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbencen-1,3-diamina (**87d**) (0,066 g, 0,262 mmol, 28,3 % de rendimiento) como un sólido marrón ceroso que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 253.2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**87e**)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml secado en el horno que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (105 mg, 0,374 mmol), N1-(2-ciclopropiletil)-N1-fenilbencen-1,3-diamina (**87d**) (63 mg, 0,250 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,140 g, 0,300 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (1,508 ml, 19,47 mmol) y

N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,217 ml, 1,248 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**87e**) (93 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 5H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.68 (dd, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES^+): MS (ES+) 516.22 (M+1), 538.15 (M+Na), MS (ES-) 514.2 (M-1).

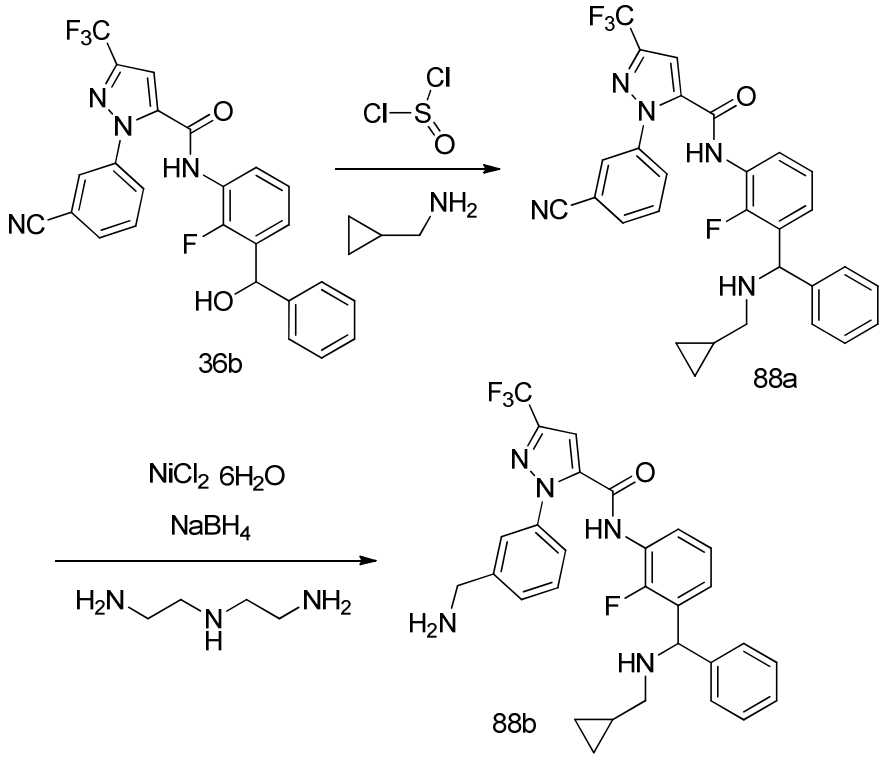
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**87f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**87e**) (81 mg, 0,157 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,056 g, 0,236 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,071 g, 1,885 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,170 ml, 1,571 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-ciclopropiletil)(fenil)amino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**87f**) (32 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 6H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 6.70 (dt, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 1.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.70 (ddt, *J* = 9.6, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 0.47 - 0.31

(m, 2H), 0.04 (dd, *J* = 4.9, 1.5 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.50 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (dd, *J* = 4.8, 2.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 3H), 6.70 (dt, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 4H), 1.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.69 (tt, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 0.45 - 0.35 (m, 2H), 0.08 - 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES^+): MS (ES+) 520.3 (M+1), MS (ES-) 518.3 (M-1); análisis calculado para: $C_{29}H_{28}F_3N_5O \cdot 0.5H_2O$: C, 65.90; H, 5.53; N, 13.25; encontrado: C, 66.12; H, 5.56; N, 12.85.

Esquema 88



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**36b**) (0,15 g, 0,312 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,046 ml, 0,624 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (0,542 ml, 6,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88b**) (96 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (s, 1H), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.77 -

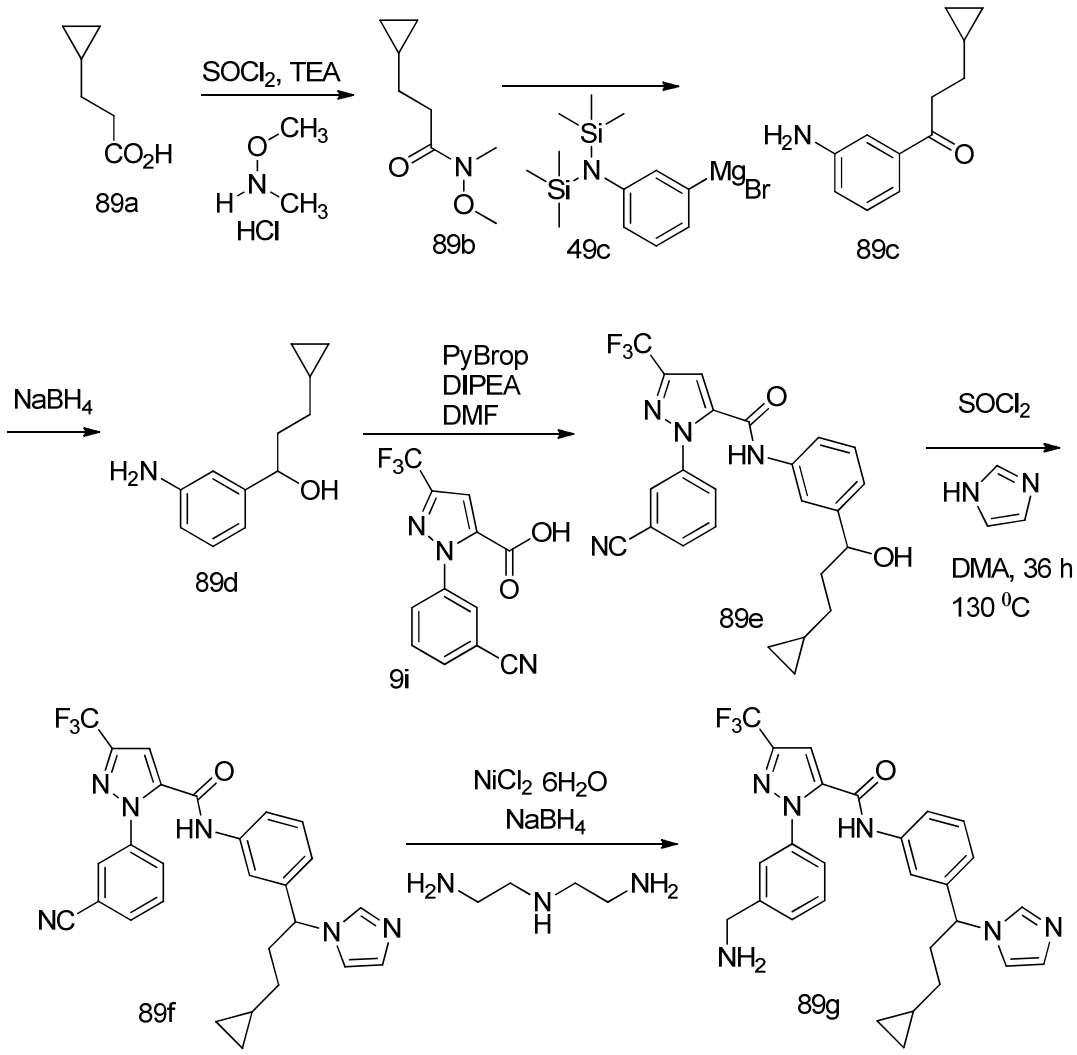
7.67 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.30 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.47 - 0.31 (m, 2H), 0.05 (dd, *J* = 5.7, 4.1 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -127.84; MS (ES^+): MS (ES+) 534.2 (M+1), MS (ES-) 532.14 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88a**) (0,121 g, 0,227 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,081 g, 0,340 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,103 g, 2,72 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,245 ml, 2,268 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**88b**) (35 mg, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.60 - 7.40 (m, 6H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.19 (tdd, *J* = 7.9, 4.7, 3.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.03 - 0.78 (m, 1H), 0.45 - 0.33 (m, 2H), 0.04 (td, *J* = 5.4, 3.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -128.07; MS (ES^+): MS (ES+) 538.3 (M+1), 560.2 (M+Na), MS (ES-) 536.2 (M-1), 572.2 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{27}F_4N_5O \cdot 0.25H_2O$: C, 64.26; H, 5.11; N, 12.92; encontrado: C, 64.26; H, 5.22; N, 12.58.

Esquema 89



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89g**)

Etapa 1: Preparación de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**89b**)

A una solución de ácido 3-ciclopropilpropanoico (**89a**) (1 g, 8,76 mmol) en diclorometano (10 ml), se agregaron cloruro de tionilo (1,279 ml, 17,52 mmol) a 0 °C, una gota de DMF, y

se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se agregó N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (1,282 g, 13,14 mmol), trietilamina (12,21 ml, 88 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (75 ml) y se extrajo con diclorometano (75 ml, 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**89b**) (0,795 g, 5,06 mmol, 57,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.76 – 0.61 (m, 1H), 0.38 – 0.30 (m, 2H), 0.04 – -0.05 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**89c**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**89b**) (0,75 g, 4,77 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**47c**) (7,16 ml, 7,16 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 3 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (10 ml). La reacción se extrajo con acetato

de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**89c**) (0,758 g, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.74 (dddd, J = 13.9, 10.0, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.10 - 0.01 (m, 2H); MS (ES+) 212.2 (M+Na); (ES-) 188.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**89d**)

A una solución agitada de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**89c**) (0,671 g, 3,55 mmol) en metanol (20 ml), se agregó borohidruro de sodio (0,295 g, 7,80 mmol) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado. El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se

secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**89d**) (431 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 – 6.34 (m, 2H), 4.95 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.90 (d, J = 4.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.35 (m, 1H), 1.74 – 1.51 (m, 2H), 1.31 – 1.04 (m, 2H), 0.59 – 0.69 (m, 1H), 0.43 – 0.29 (m, 2H), -0.05 (dq, J = 3.6, 2.4, 1.8 Hz, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 192.1 (M+1), MS (ES-) 190.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,922 g, 3,28 mmol), 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**89d**) (0,418 g, 2,185 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (1,223 g, 2,62 mmol) se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (DMF) (14 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (1,903 ml, 10,93 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml); los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (918 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 8.9, 6.4, 3.2 Hz, 2H), 1.18 (td, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 0.73 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 455.2 (M+1), 477.19 (M+Na), MS (ES-) 453.02 (M-1), 488.8 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-

1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (0,406 g, 0,893 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,196 ml, 2,68 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con 1H-imidazol (0,608 g, 8,93 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en N,N dimetil acetamida (20 ml), se agregó 1H-imidazol (0,608 g, 8,93 mmol) y se calentó hasta 130 °C durante 36 h. El análisis de TLC mostró que la reacción se había completado. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, luego 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89f**) (44 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido ceroso. ^{1}H

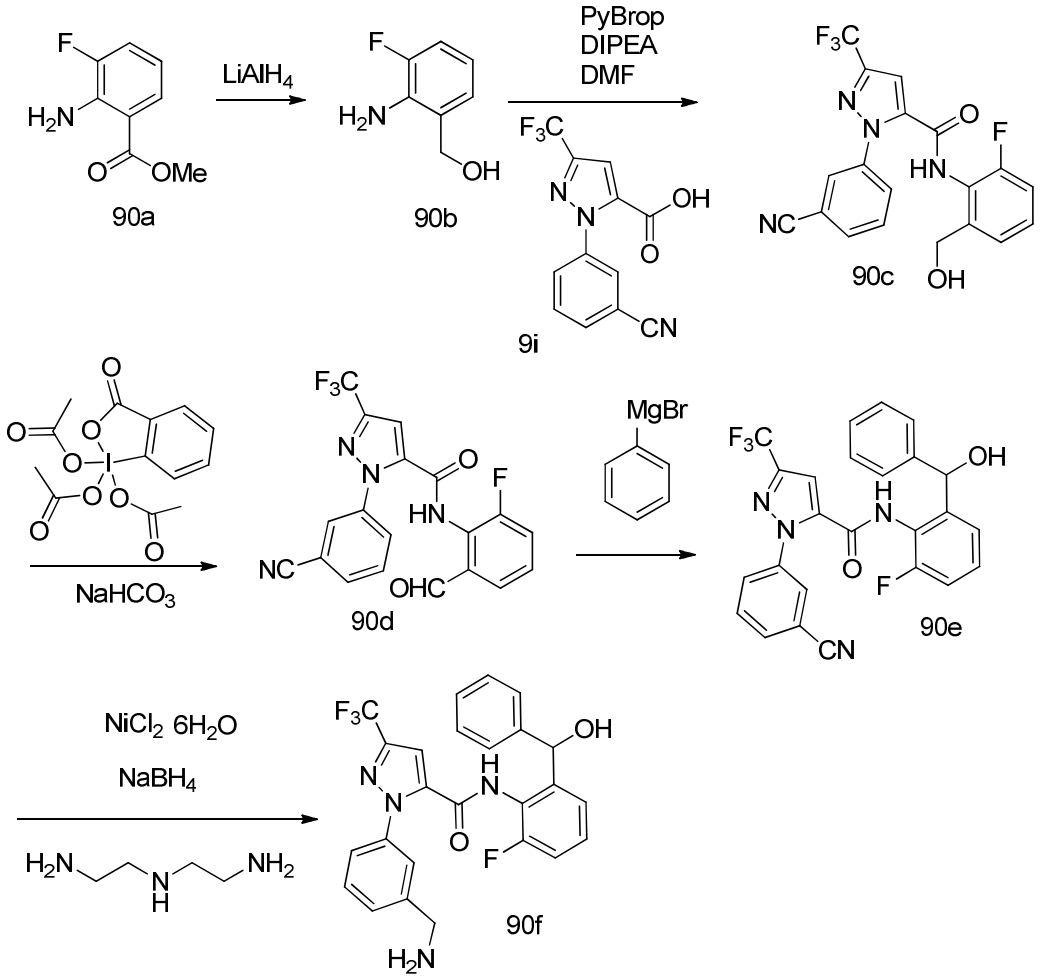
NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.68 (m, 3H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 2.38 – 2.11 (m, 2H), 1.07 (ddq, *J* = 29.2, 15.0, 7.6, 7.1 Hz, 2H), 0.71 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 2H), -0.04 (ddd, *J* = 6.5, 4.6, 3.3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES^+): MS (ES+) 505.2 (M+1), MS (ES-) 503.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89f**) (0,039 g, 0,077 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,028 g, 0,116 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,035 g, 0,928 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 2/8, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,084 ml, 0,773 mmol). El exceso

de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(2 x 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-imidazol-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89g**) (15 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.80 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.38 - 2.08 (m, 2H), 1.19 - 0.89 (m, 2H), 0.70 (ddt, *J* = 10.4, 7.3, 4.0 Hz, 1H), 0.45 - 0.29 (m, 2H), -0.04 (td, *J* = 5.2, 3.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES^+): MS (ES+) 509.2 (M+1), MS (ES-) 507.22 (M-1).

Esquema 90



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90f**)

Etapa 1: Preparación de (2-amino-3-fluorofenil)metanol (**90b**)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,835 g, 48,3 mmol) en THF (20 ml), se agregó por goteo a 0 °C una solución de 2-amino-3-fluorobenzoato de metilo (**90a**) (5 g, 32,2 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se

enfrió hasta 0 °C, se inactivó con acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La suspensión obtenida se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se separó, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (2-amino-3-fluorofenil)metanol (**90b**) (2,958 g, 65 % de rendimiento) como un sólido de color tostado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98 - 6.86 (m, 2H), 6.52 (td, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -136.17 (dd, *J* = 11.3, 5.2 Hz); MS (ES+) 165 (M+Na); (ES-) 140.0 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (4 g, 14,23 mmol) en DMF (86 ml), se agregaron (2-amino-3-fluorofenil)metanol (**90b**) (2,008 g, 14,23 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 12,39 ml, 71,1 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 6,63 g, 14,23 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90c**) (0,709 g, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES-) 403.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90d**)

A una suspensión agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90c**) (0,879 g, 2,174 mmol) en diclorometano (20 ml) que contenía bicarbonato de sodio (0,913 g, 10,87 mmol), se agregó periodinano de Dess-Martin (1,383 g, 3,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró buena conversión. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la almohadilla de Celite se lavó

con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90d**) (154 mg, 18 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 425.08 (M+1), MS (ES-) 401.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-formilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90d**) (0,148 g, 0,368 mmol) en THF (4 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó bromuro de fenilmagnesio (0,747 ml, 0,747 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90e**) (92 mg, 52 %

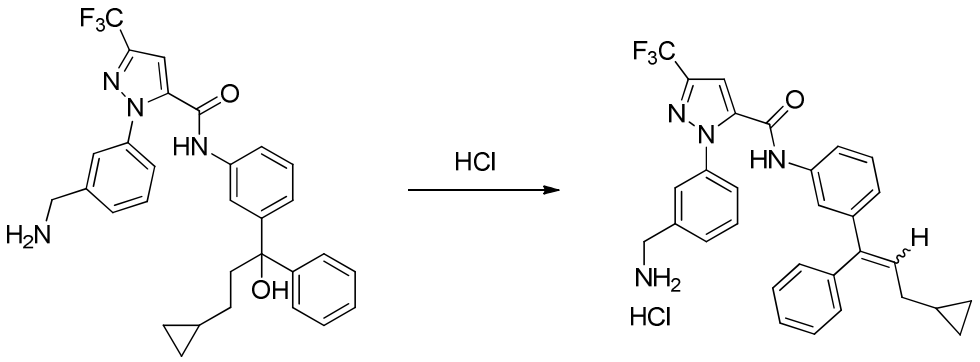
de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.97 (dt, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 6H), 6.04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5.97 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.9, -119.75; MS (ES^+): MS (ES+) 503.1 (M+Na), MS (ES-) 479.1 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90f**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90e**) (0,051 g, 0,106 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,038 g, 0,159 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,048 g, 1,274 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 2/8, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,115 ml, 1,062 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-fluoro-6-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**90f**) (43 mg, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.40 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.13 (m, 7H), 5.96 (s, 1H), 3.75 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74, -119.59; MS (ES$^+$): MS (ES+) 485.1 (M+1), 969.2 (2M+1), MS (ES-) 483.1 (M-1), 967.2 (2M-1); análisis calculado para: $C_{25}H_{20}F_4N_4O_2$: C, 61.98; H, 4.16; N, 11.57; encontrado: C, 61.91; H, 4.43; N, 11.61.

Esquema 91



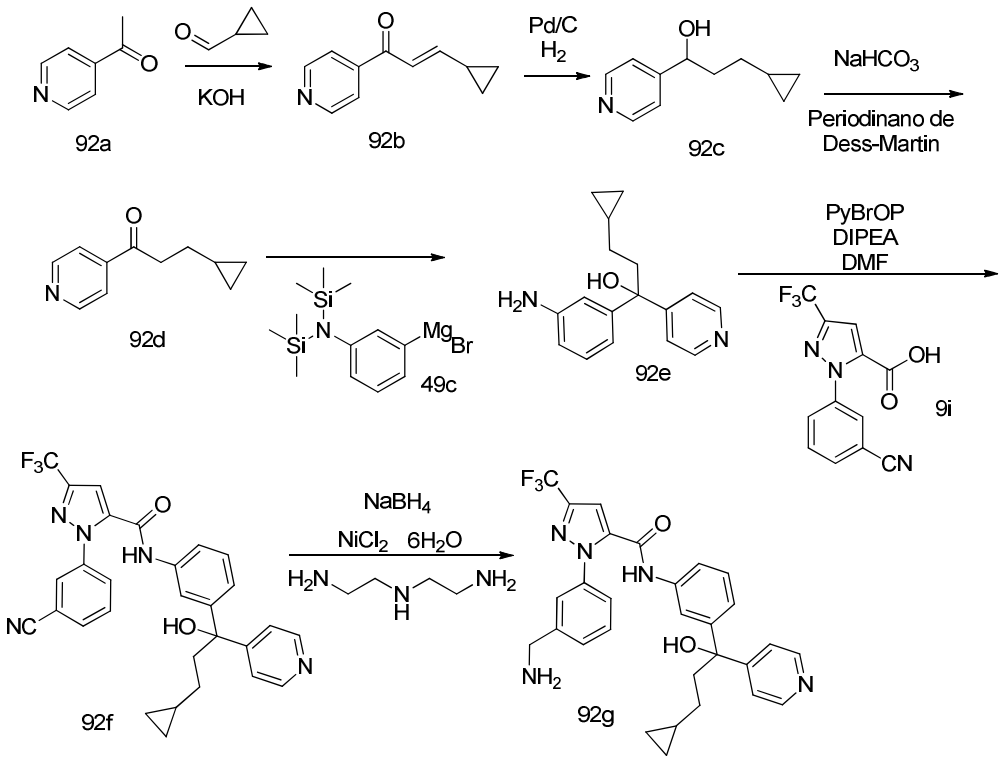
46g 91a

Preparación de (E/Z)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida clorhidrato (**91a**)

A una solución agitada de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-fenilpropil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**46g**) (0,33 g, 0,617 mmol) en acetona (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,154 ml, 1,852 mmol) y se agitó con calentamiento durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en IPA (2,0 ml) y se calentó a reflujo, se agregó éter (40 ml) a la solución caliente, y el calentamiento a reflujo continuó durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío para obtener (E/Z)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida clorhidrato (**91a**) (0,251 g, 0,454 mmol, 73,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 3H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.22 (m, 5H), 7.15 (ddt, J = 16.5, 6.0, 1.6 Hz, 2H), 6.93 (ddt, J = 7.6, 2.8, 1.3 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 0.86 - 0.70 (m, 1H), 0.48 - 0.36 (m, 2H), 0.06 (td, J = 5.0, 1.4 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -60.82; MS (ES-) 515.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{27}F_3N_4O \cdot HCl$: C, 65.16; H, 5.10; Cl, 6.41; N, 10.13; encontrado: C, 64.75; H, 5.30; Cl, 6.21; N, 9.85.

Esquema 92



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92g**)

Etapa 1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**92b**)

A una solución agitada de 1-(piridin-4-il)etanona (**92a**) (1,516 ml, 13,27 mmol) en metanol (100 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron ciclopropancarboxaldehído (1,5 ml, 19,90 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (1N, 2,65 ml, 2,65 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo

crudo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución de carbonato de sodio, agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona pura (**92b**) (479 mg, 20,85 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 – 8.59 (m, 2H), 7.91 – 7.71 (m, 2H), 7.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 1H), 1.10 – 0.96 (m, 2H), 0.87 – 0.72 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**92c**)

A Pd/C (138 mg, 0,130 mmol) en metanol (50 ml), se agregó (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**92b**) (450 mg, 2,60 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ol (**92c**) (323 mg, 70,1 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 – 8.37 (m, 2H), 7.31 (ddd, J = 4.5, 1.6, 0.6 Hz, 2H), 5.36 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.41 (m, 1H), 1.66 (tdd, J = 7.7, 5.7, 3.0

Hz, 2H), 1.28 – 1.16 (m, 2H), 0.73 – 0.56 (m, 1H), 0.43 – 0.25 (m, 2H), 0.06 – -0.12 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (**92d**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ol (**92c**) (0,3 g, 1,693 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregaron $NaHCO_3$ (0,427 g, 5,08 mmol) y periodinano de Dess-Martin (1,436 g, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se calentó hasta temperatura ambiente en 15 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml), y luego se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (**92d**) (290 mg, 98 %) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.75 (dddd, J = 12.0, 8.1, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 0.47 – 0.28 (m, 2H), 0.14 – 0.02 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ol (**92e**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (**92d**) (250 mg, 1,427 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (2,2853 ml, 2,2853 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 g, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ol (**92e**) (430 mg, 1,602 mmol, 112 % de rendimiento). Esto era lo suficientemente puro para usarlo como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 269.2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92f**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (178 mg, 0,633 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ol (**92e**) (204 mg, 0,760 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,883 ml, 5,07 mmol)

y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 325 mg, 0,697 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92f**) (320 mg, 95 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.48 – 8.42 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 1.07 (dq, *J* = 15.1, 7.5 Hz, 2H), 0.62 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.42 – 0.22 (m, 2H), -0.07 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.95.

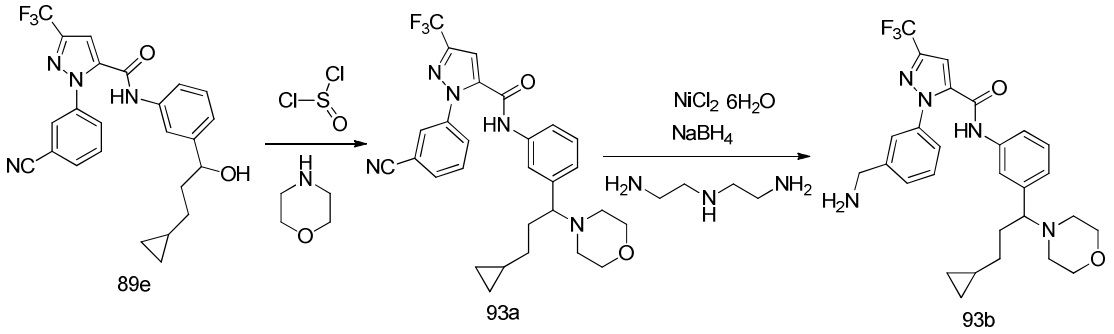
Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92f**) (300 mg, 0,564 mmol) en metanol (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (29,2 mg, 0,123 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (133 mg, 3,53 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 15 minutos, se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,135 ml, 1,298 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el metanol. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) y (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**92g**) (20 mg, 6,62 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.52 - 8.41 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.9 Hz, 3H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.26 (ddd, J = 20.1, 11.6, 7.3 Hz, 3H), 5.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.77 (s, 2H), 2.31 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.06 (dq, J = 21.4, 7.4 Hz, 2H), 0.63 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (q, J = 4.7 Hz,

2H); MS (ES+) 536.2 (M+1), (ES-) 534.2 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_5$: C: 65.02, H: 5.27, N: 13.08; encontrado: C, 64.69; H, 5.40: N, 13.08.

Esquema 93



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (0,2 g, 0,440 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,096 ml, 1,320 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 3 h. La mezcla de reacción se trató con morfolina (1,518 ml, 17,60 mmol) y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en N,N dimetil formamida (20 ml), se agregó

morfolina (1,518 ml, 17,60 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 h. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93a**) (200 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro ceroso; MS (ES^+): MS (ES+) 524.3 (M+1), MS (ES-) 522.3 (M-1).

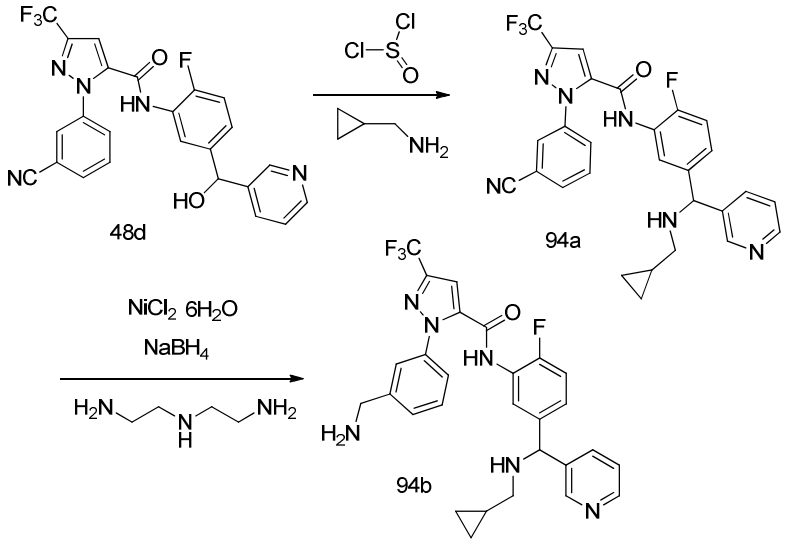
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93a**) (0,192 g, 0,367 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,131 g, 0,550 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,166 g, 4,40 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 34 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 2/8, v/v) mostró que la reacción se

había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,396 ml, 3,67 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-morfolinopropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**93b**) (39 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (ddt, *J* = 5.7, 4.0, 2.1 Hz, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.27 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 2.29 (h, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.70 (dtd, *J* = 13.7, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 1.07 (ddt, *J* = 12.7, 9.7, 6.2 Hz, 1H), 0.99 - 0.81 (m, 1H), 0.69 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.24 (m, 2H), -0.09 (td, *J* = 5.4, 3.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES^+): MS (ES+) 528.3 (M+1), MS (ES-) 526.1 (M-1), 562.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$: C,

63.20; H, 6.16; N, 13.16; encontrado: C, 63.23; H, 6.18; N, 12.73.

Esquema 94



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**48d**) (1,433 g, 2,98 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,651 ml, 8,93 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetilamina (1,275 ml, 14,88 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en

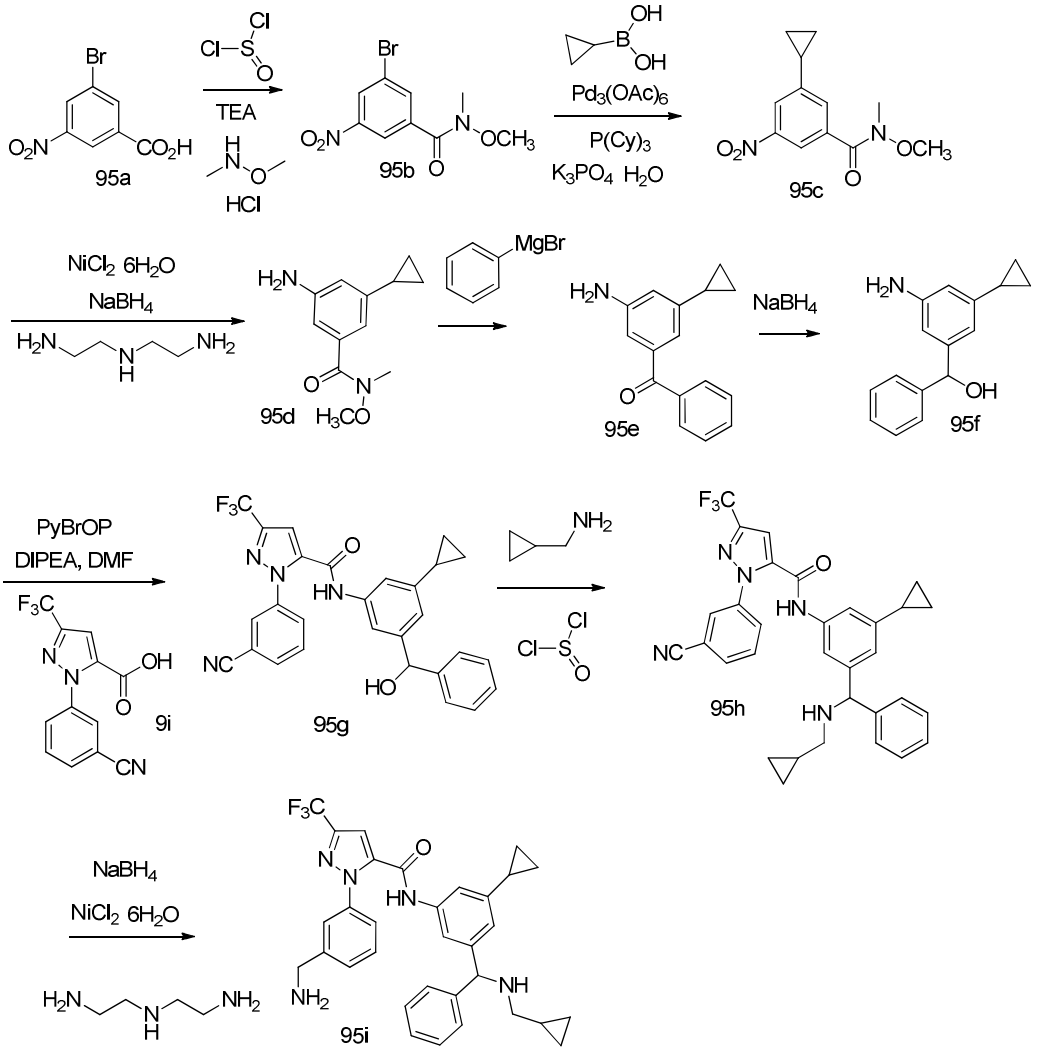
ciclopropilmetilamina (5,10 ml, 59,5 mmol), acetonitrilo (20 ml) y se calentó a 100 °C durante 18 h. El análisis de TLC ($CHCl_3$/MeOH, 9/1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94a**) (0,841 g, 53 % de rendimiento) como un sólido rojo anaranjado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.60 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.19 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 2.69 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2.27 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 0.90 (ddt, *J* = 7.7, 5.9, 4.6 Hz, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 2H), 0.04 (tt, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -122.96; IR (KBr, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 535.2 (M+1), 557.2 (M+Na), MS (ES-) 533.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94a**) (0,612 g, 1,145 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,408 g, 1,717 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,347 g, 9,16 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 1/9, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,237 ml, 11,45 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con metanol/cloroformo de 0 a 50 %)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**94b**) (258 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* =

7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 2H, 1H D_2O intercambiable), 4.91 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.27 (dd, *J* = 6.5, 2.5 Hz, 2H), 0.97 – 0.84 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 2H), 0.08 – 0.01 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.7, 2.5 Hz, 2H), 7.34 (tt, *J* = 4.8, 2.8 Hz, 3H), 7.23 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.26 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 2H), 1.03 – 0.76 (m, 1H), 0.48 – 0.30 (m, 2H), 0.07 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76, -123.40; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 537.2 (M-1); análisis calculado para: $C_{28}H_{26}F_4N_6O \cdot 0.25H_2O$: C, 61.93; H, 4.92; N, 15.48; encontrado: C, 61.73; H, 5.06; N, 15.16.

Esquema 95



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95i**)

Etapa 1: Preparación de 3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**95b**)

A una solución de ácido 3-bromo-5-nitrobenzoico (**95a**) (5 g, 20,32 mmol) en tolueno (40 ml), se agregó cloruro de tionilo (14,83 ml, 203 mmol) y se calentó a reflujo durante 1

h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (40,0 ml), y se agregó N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (2,97 g, 30,5 mmol), y luego trietilamina (14,16 ml, 102 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con HCl 1 N (40 ml), NaOH 1 N (40 ml), agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**95b**) (4,5 g, 15,57 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.51 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.8, 1.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.31 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida **(95c)**

Un matraz de un solo cuello de 250 ml con una barra agitadora magnética se cargó con 3-bromo-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**95b**) (2,394 g, 8,28 mmol), ácido ciclopropilborónico (1,423 g, 16,56 mmol), fosfato de potasio monohidrato (4,77 g, 20,70 mmol), triciclohexilfosfina (0,697 g, 2,484 mmol) y trímero de acetato de paladio(II) (0,837 g, 1,242 mmol). El matraz se desgasificó y se purgó con

nitrógeno. Este ciclo se repitió dos veces, y luego la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se volvió a desgasificar y se purgó con nitrógeno dos veces, y luego la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y comenzó a calentar a reflujo a 120 °C, y se agitó durante 50 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro (10 g), se filtraron, y el exceso de solvente se retiró a presión reducida. El residuo y se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida **(95c)** (1,523 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (dd, J = 2.2, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.20 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.85 (dt, J = 6.9, 4.6 Hz, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 251.1 (M+1), 273.1 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 3-amino-5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (**95d**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**95c**) (1,2 g, 4,80 mmol) en metanol anhidro (25 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (285 mg, 1,199 mmol), y luego borohidruro de sodio (499 mg, 13,19 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,036 ml, 9,59 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener 3-amino-5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (**95d**) (0,875 g, 3,97 mmol, 83 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.50 (dd, J = 2.2, 1.5 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.78 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 2H), 0.67 - 0.48 (m, 2H); MS (ES+) 221.1 (M+1), 243.1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanona (**95e**)

A una solución agitada de 3-amino-5-ciclopropil-N-metoxi-N-metilbenzamida (**95d**) (0,875 g, 3,97 mmol) en THF anhidro (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo bromuro de fenilmagnesio (8,94 ml, 8,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (25 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanona (**95e**) (0,15 g, 15,91 %) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 6.70 (dd, *J* = 2.2, 1.5 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.84 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 0.96 – 0.82 (m, 2H), 0.69 – 0.52 (m, 2H); MS (ES+) 238.2 (M+1), 260.1 (M+Na); (ES-) 306.1 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanol (**95f**)

A una solución agitada de (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanona (**95e**) (0,15 g, 0,632 mmol) en metanol (5 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó borohidruro

de sodio (120 mg, 3,16 mmol) en porciones durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexanos)] para obtener (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanol (**95f**) (0,099 g, 0,414 mmol, 65,4 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.33 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 1.70 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 2H), 0.58 – 0.39 (m, 2H); MS (ES+) 240.2 (M+1); (ES-) 238.1 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95g**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,134 g, 0,476 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron (3-amino-5-ciclopropilfenil)(fenil)metanol (**95f**) (0,095 g, 0,397 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,346 ml, 1,985 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 0,222 g, 0,476 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95g**) (0,184 g, 0,366 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.92 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 0.99 - 0.82 (m, 2H), 0.63 - 0.51 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.99.; MS (ES+) 525.2 (M+Na), (ES-) 501.1 (M-1)

Etapa 7: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95h**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**95g**) (0,18 g, 0,358 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,065 ml, 0,896 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,078 ml, 0,896 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2,5 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (0,777 ml, 8,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95h**) (0,122 g, 0,220 mmol, 61,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m,

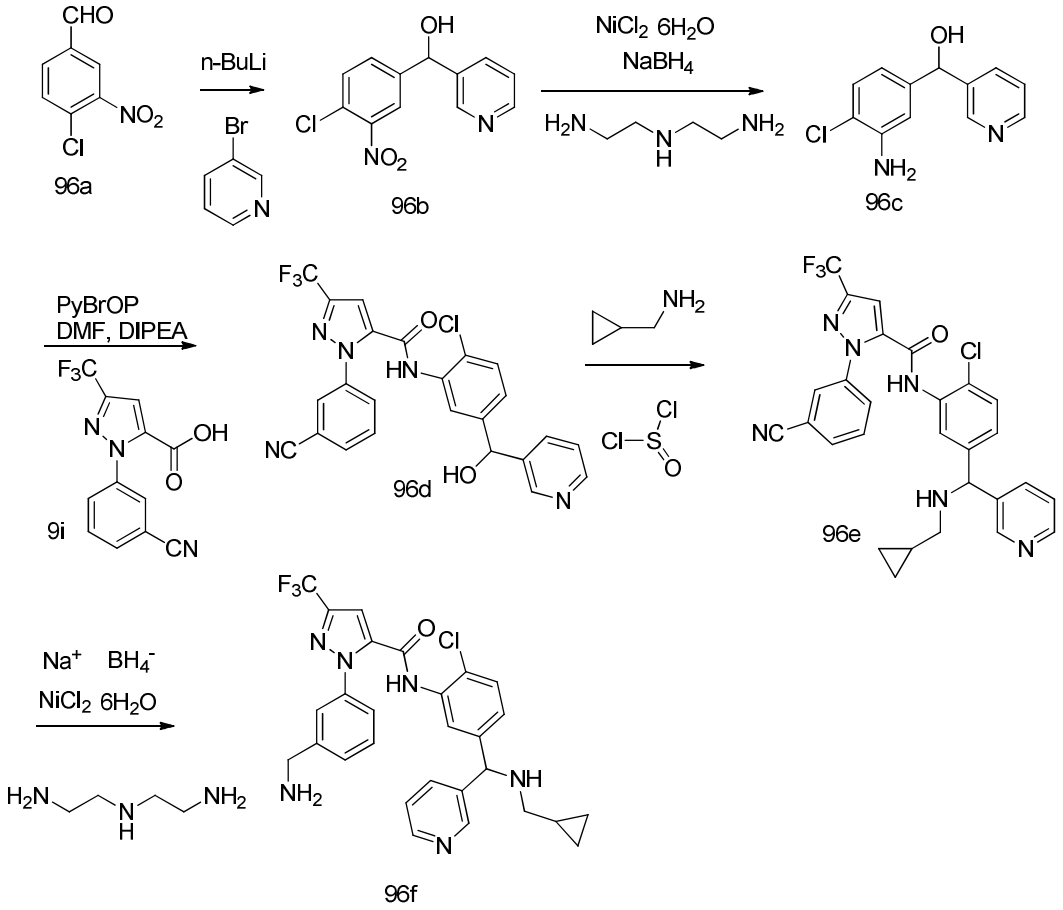
1H), 4.76 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.85 (td, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 3H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.08 - 0.00 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.98; MS (ES+) 556.2 (M+1); (ES-) 554.3 (M-1).

Etapa 8: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95i**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-ciclopropil-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95h**) (0,12 g, 0,216 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,064 g, 0,270 mmol). Se agregó borohidruro de sodio (0,065 g, 1,728 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,07 ml, 0,648 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-ciclopropil-5-

((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**95i**) (0,044 g, 0,079 mmol, 36,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 5H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.25 (t, J = 8.7 Hz, 4H), 1.85 (tt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 0.99 - 0.83 (m, 3H), 0.63 - 0.51 (m, 2H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.10 - -0.01 (m, 2H); MS (ES-) 558.3 (M-1).

Esquema 96



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96f**)

Etapa 1: Preparación de (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**96b**)

A una solución de 3-bromopiridina (2,60 ml, 26,9 mmol) en éter (20 ml) a -78 °C, se agregó por goteo n-BuLi (14,31 ml, 22,90 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. A la piridina 3-litiada se agregó por goteo una solución de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (**96a**) (5,00 g, 26,9 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**96b**) (1,5 g, 5,67 mmol, 21,03 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 - 8.62 (m, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.1 Hz, 1H); MS (ES+) 265.1 (M+1), (ES-) 263.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-clorofenil)(piridin-3-il)metanol (**96c**)

A una solución agitada de (4-cloro-3-nitrofenil)(piridin-3-il)metanol (**96b**) (1,5 g, 5,67 mmol) en metanol anhidro (25 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,337 g, 1,417 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,643 g, 17 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,225 ml, 11,34 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-4-clorofenil)(piridin-3-il)metanol (**96c**) (0,119 g, 0,507 mmol, 8,95 % de rendimiento) como un aceite, que era lo suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa; MS (ES+) 235.1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de N-(2-cloro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96d**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,463 g, 1,648 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-amino-4-clorofenil)(piridin-3-il)metanol (**96c**) (0,826 g, 3,52 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,07 ml, 17,6 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 1,969 g, 4,22 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(2-cloro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96d**) (0,328 g, 0,659 mmol, 18,72 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 6.26 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.98; MS (ES+) 498.1 (M+1); (ES-) 496.0 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96e**)

A una solución de N-(2-cloro-5-(hidroxi(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96d**) (0,328 g, 0,659 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,144 ml, 1,976 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,171 ml, 1,976 mmol), se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (1,429 ml, 16,47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml), se lavó con agua (10 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96e**) (0,2 g, 0,363 mmol, 55,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

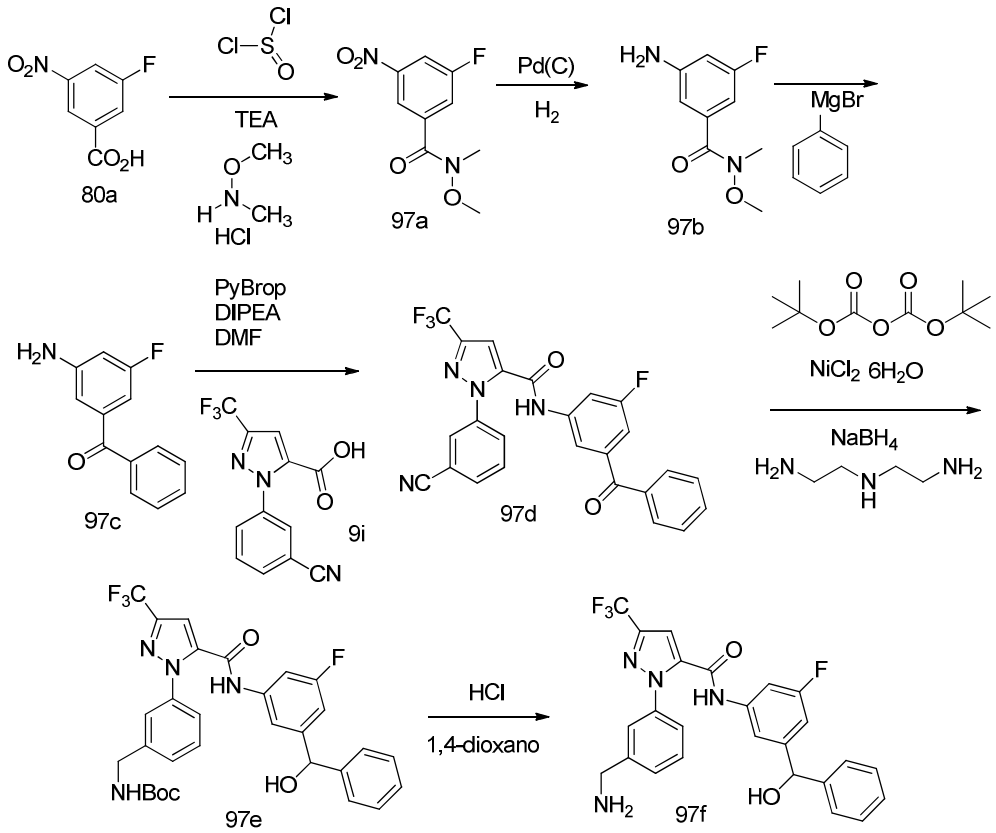
d6) δ 10.54 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.97 – 0.82 (m, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.15 – -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.98; MS (ES+) 551.2 (M+1); (ES-) 549.2 (M-1)

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96f**)

A una solución agitada de N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96e**) (0,2 g, 0,363 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,108 g, 0,454 mmol). Se agregó borohidruro de sodio (0,11 g, 2,9 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,12 ml, 1,1 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al

vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(2-cloro-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-3-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**96f**) (0,040 g, 0,072 mmol, 19,85 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.97 - 0.81 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.11 - -0.02 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 555.2 (M+1); 553.2 (M-1).

Esquema 97



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97f**)

Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**97a**)

A una suspensión de ácido 3-fluoro-5-nitrobenzoico (**80a**) (2,5 g, 13,51 mmol) en tolueno (10 ml), se agregaron cloruro de tionilo (9,86 ml, 135 mmol), tres gotas de DMF, se calentó a reflujo durante 1 h y se evaporó al vacío hasta secarse. A este residuo se agregaron diclorometano (10 ml), N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (1,976 g, 20,26 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A la solución se agregó trietilamina (TEA)

(9,41 ml, 67,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (75 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 75 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener (**97a**) (2,039 g, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 - 8.23 (m, 2H), 7.97 (ddd, *J* = 8.6, 2.4, 1.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -109.15; MS (ES^+): MS (ES+) 229.10 (M+1), 251.1 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 3-amino-5-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**97b**)

A una solución de 3-fluoro-N-metoxi-N-metil-5-nitrobenzamida (**97a**) (2 g, 8,77 mmol) en metanol (30 ml), se agregó paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,187 g, 1,753 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 3 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite©, la almohadilla de Celite© se lavó posteriormente con metanol (2 x 25 ml) y acetato de etilo (25 ml). El exceso de solventes

se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener 3-amino-5-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**97b**) (1,624 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.60 - 6.54 (m, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 1H), 6.41 - 6.37 (m, 1H), 5.63 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.56 (s, 3H), 3.21 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -113.68; MS (ES^+): MS (ES+) 199.1 (M+1), 221.1 (M+Na), MS (ES-) 197.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (3-amino-5-fluorofenil)(fenil)metanona (**97c**)

A una solución de 3-amino-5-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (**97b**) (1,6 g, 8,07 mmol) en THF (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo cuidadosamente bromuro de fenilmagnesio (16,39 ml, 16,39 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y durante 16 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 75 ml). Los extractos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos)] para obtener (3-amino-

5-fluorofenil)(fenil)metanona (**97c**) (0,338 g, 19 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.56 (tt, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.63 - 6.51 (m, 2H), 5.79 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -112.89; MS (ES^+): MS (ES+) 216.1 (M+1), MS (ES-) 214.1 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97d**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,510 g, 1,812 mmol), (3-amino-5-fluorofenil)(fenil)metanona (**97c**) (0,325 g, 1,510 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (0,845 g, 1,812 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (9 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,315 ml, 7,55 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml); la capa orgánica combinada se secó en MgSO4 anhidro, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash

[25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97d**) (0,584 g, 1,221 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.21 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.83 – 7.69 (m, 6H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.7, 2.5, 1.3 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.00, -110.34; MS (ES^+): MS (ES+) 479.2 (M+1), MS (ES-) 512.8 (M+Cl), 955.2 (2M-1).

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(3-fluoro-5-(hidroxi (fenil) metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) bencilcarbamato (**97e**)

A una solución agitada de N-(3-benzoil-5-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97d**) (0,558 g, 1,166 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo (0,764 g, 3,50 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,069 g, 0,292 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,265 g, 7,00 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 15 min. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había

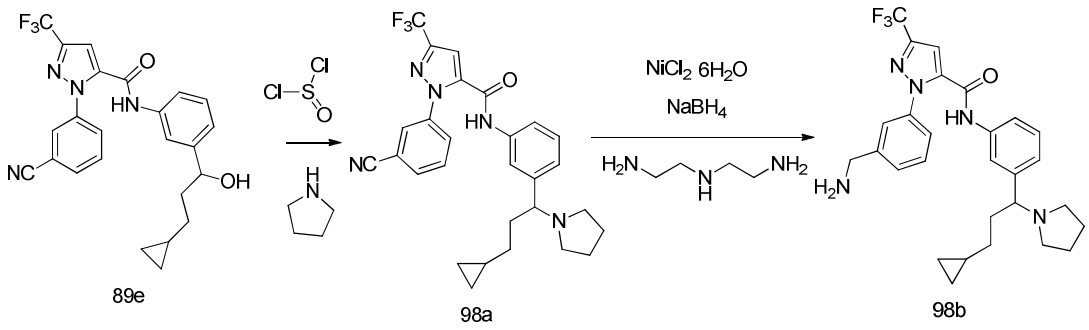
completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil) etan-1; 2-diamina (0,252 ml, 2,333 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y el solvente se evaporó al vacío. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**97e**) (0,317 g, 46,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.60 (s, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 9H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 6.99 (dt, *J* = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.84, -112.19; MS (ES^+): MS (ES+) 607.2 (M+Na), MS (ES-) 583.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97f**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(3-fluoro-5-

(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**97e**) (301 mg, 0,515 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 7,47 ml, 29,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-fluoro-5-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**97f**) (0,177 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H, D_2O intercambiable), 5.68 (s, 1H), 3.94 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80, -112.18; MS (ES^+): MS (ES+) 485.2 (M+1), 969.3 (2M+1), MS (ES-) 483.1 (M-1), 519.2 (M+Cl), 967.3 (2M-1).

Esquema 98



Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (0,261 g, 0,574 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,126 ml, 1,723 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en N,N dimetil formamida (20 ml), y se agregó pirrolidina (1,918 ml, 22,97 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h. El análisis de TLC mostró que la reacción se había completado. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas

orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98a**) (97 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso.

MS (ES^+): MS (ES+) 508.2 (M+1), MS (ES-) 542.2 (M+Na); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96.

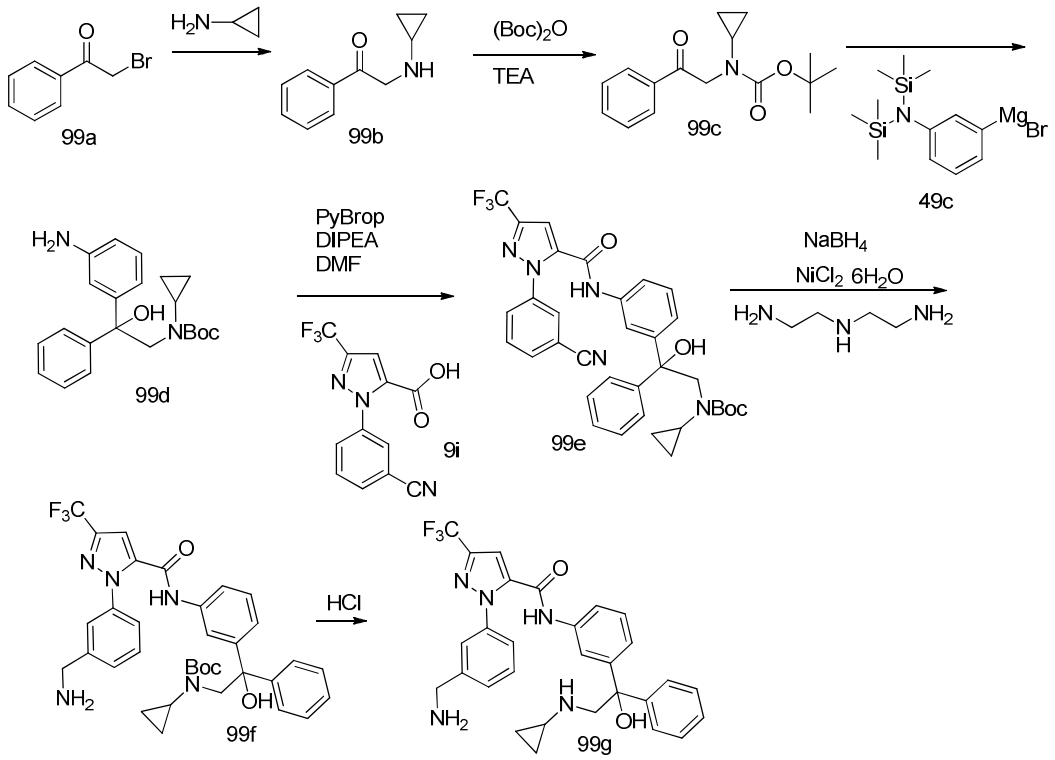
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98a**) (0,091 g, 0,179 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,064 g, 0,269 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,054 g, 1,434 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 1/9, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,194 ml, 1,793 mmol). El exceso

de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(pirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**98b**) (52 mg, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.65 - 7.49 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.34 (dt, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.07 (dd, *J* = 9.4, 3.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.64 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 0.79 (s, 1H), 0.58 (s, 1H), 0.32 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), -0.08 - -0.18 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.63 - 7.41 (m, 6H), 7.34 (dt, *J* = 5.3, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.07 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.94 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.64 (q, *J* = 6.4, 5.4 Hz, 5H), 0.98 (dt, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 0.77 (s, 1H), 0.58 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.43 - 0.24 (m, 2H), -0.05 - -0.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73 (d, *J* = 4.5 Hz); MS

(ES$^+$): MS (ES+) 512.3 (M+1), MS (ES-) 510.2 (M-1); análisis calculado para: $C_{28}H_{32}F_3N_5O \cdot 0.25H_2O$: C, 65.16; H, 6.35; N, 13.57; encontrado: C, 64.92; H, 6.24; N, 13.21.

Esquema 99



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilamino)-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**99g**)

Etapa 1: Preparación de 2-(ciclopropilamino)-1-feniletanona (**99b**)

A una solución agitada de 2-bromo-1-feniletanona (**99a**) (4 g, 20,10 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se agregó ciclopropilamina (2,83 ml, 40,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de

reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción cruda se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de ter-butil ciclopropil(2-oxo-2-feniletil)carbamato (**99c**)

A la solución de la Etapa 1 de 2-(ciclopropilamino)-1-feniletanona (**99b**) (3,50 g, 20 mmol) en acetonitrilo a 0 °C, se agregaron trietilamina (11,15 ml, 80 mmol) y $(Boc)_2O$ (4,64 ml, 20,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La reacción se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil ciclopropil(2-oxo-2 feniletil)carbamato (**99c**) (5,5 g, 100 %) como un semisólido blanco; MS (ES+) 298.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 2-(3-aminofenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil) carbamato (**99d**)

A una solución agitada de ter-butil ciclopropil(2-oxo-2-feniletil)carbamato (**99c**) (1 g, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), enfriada a 0 °C, se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino) fenil)magnesio (**49c**) (4,0 ml,

4,0 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 2 h y se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio (50 ml). La reacción se agitó durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 40 % a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 2-(3-aminofenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99d**) (460 mg, 34,4 %) como un semisólido blanco; MS (ES+) 391.2 (M+Na), (759.4) (2M+Na).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99e**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,268 g, 0,954 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,76 ml, 74,4 mmol), se agregaron ter-butil 2-(3-aminofenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99d**) (0,422 g, 1,145 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,334 ml, 7,64 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,489 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla

de reacción se diluyó con agua (50 ml). El sólido separado se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener ter-butil 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99e**) (507 mg, 0,803 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.44 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H); MS (ES+) 632.3 (M+1), (ES-) 630. 2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ter-butil 2-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99f**)

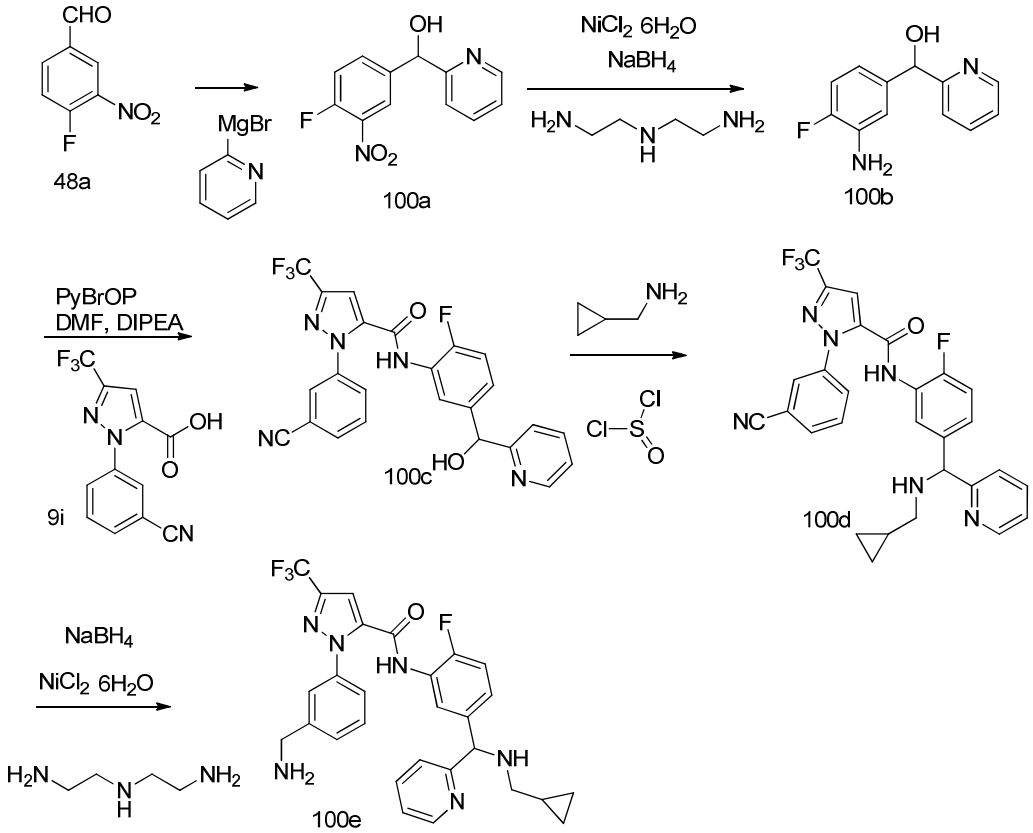
A una solución agitada de ter-butil 2-(3-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99e**) (460 mg, 0,728 mmol) en

metanol (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (43,3 mg, 0,182 mmol), y luego borohidruro de sodio (220 mg, 5,83 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó, se enfrió hasta 0 °C durante 15 minutos más, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,787 ml, 7,28 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío hasta secarse, se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener ter-butil 2-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99f**) (0,1 g, 21 %) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.04 (q, J = 14.1 Hz, 2H), 2.26 – 2.04 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.47 (m, 4H); MS (ES+) 636.3 (M+1); (ES-) 634.2 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilamino)-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**99g**)

A una solución agitada de ter-butil 2-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)-2-hidroxi-2-feniletil(ciclopropil)carbamato (**99f**) (125 mg, 0,197 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano, 2,655 ml, 10,62 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-25 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener el compuesto (**99g**) que se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (2 x 4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-(ciclopropilamino)-1-hidroxi-1-feniletil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**99g**) (80 mg, 70,3 %) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 7.17 (q, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.77 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.04 (tt, *J* = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 0.31 (td, *J* = 6.3, 3.8 Hz, 2H), 0.18 (p, *J* = 3.8 Hz, 2H); MS (ES+) 536.2 (M+1); análisis calculado para C29H28F3N5O2: C, 65.02; H, 5.27; N, 13.08; encontrado: C, 64.85; H, 5.37; N, 12.74.

Esquema 100



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100e**)

Etapa 1: Preparación de (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**100a**)

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (**48a**) (2,1 g, 12,42 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó bromuro de piridin-2-ilmagnesio (2,264 g, 12,42 mmol), se agitó a 0 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 14 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1/1, v/v) mostró que la reacción se había

completado. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**100a**) (0,366 g, 12 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (ddd, *J* = 7.4, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.66 - 7.48 (m, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -121.56; MS (ES^+): MS (ES+) 271.0 (M+Na), MS (ES-) 247.1 (M-1), 495.1 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol (**100b**)

A una solución agitada de (4-fluoro-3-nitrofenil)(piridin-2-il)metanol (**100a**) (1,345 g, 5,42 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,322 g, 1,355 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,615 g, 16,26 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. El análisis de TLC

(metanol/cloroformo, 2/8, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (5,85 ml, 54,2 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol (**100b**) (1,008 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.71 (m, 2H), 6.53 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.67; MS (ES^+): MS (ES+) 241.1 (M+Na), MS (ES+) 217.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía

ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,489 g, 5,3 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-2-il)metanol (**100c**) (0,963 g, 4,41 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (2,469 g, 5,30 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (DMF, 27 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (3,84 ml, 22,06 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100c**) (1,114 g, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.45 (ddd, J = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 3H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 3H), 6.22 (d, J = 4.2 Hz, 1H, D_2O intercambiable),

5.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -123.06; IR (KBr, cm^{-1}): 2236 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 482.1 (M+1), MS (ES-) 480.25 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100c**) (0,814 g, 1,691 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,370 ml, 5,07 mmol), se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,724 ml, 8,45 mmol) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (2,90 ml, 33,8 mmol) y acetonitrilo (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. El análisis de TLC ($CHCl_3$/MeOH, 9/1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**100d**) (696 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.55 - 8.41 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 3H), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.01 - 2.68 (m, 1H, D_2O intercambiable), 2.29 (qd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 2H), 1.03 - 0.76 (m, 1H), 0.48 - 0.30 (m, 2H), 0.03 (dt, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -123.05; IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 535.2 (M+1), MS (ES-) 533.2 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100e**)

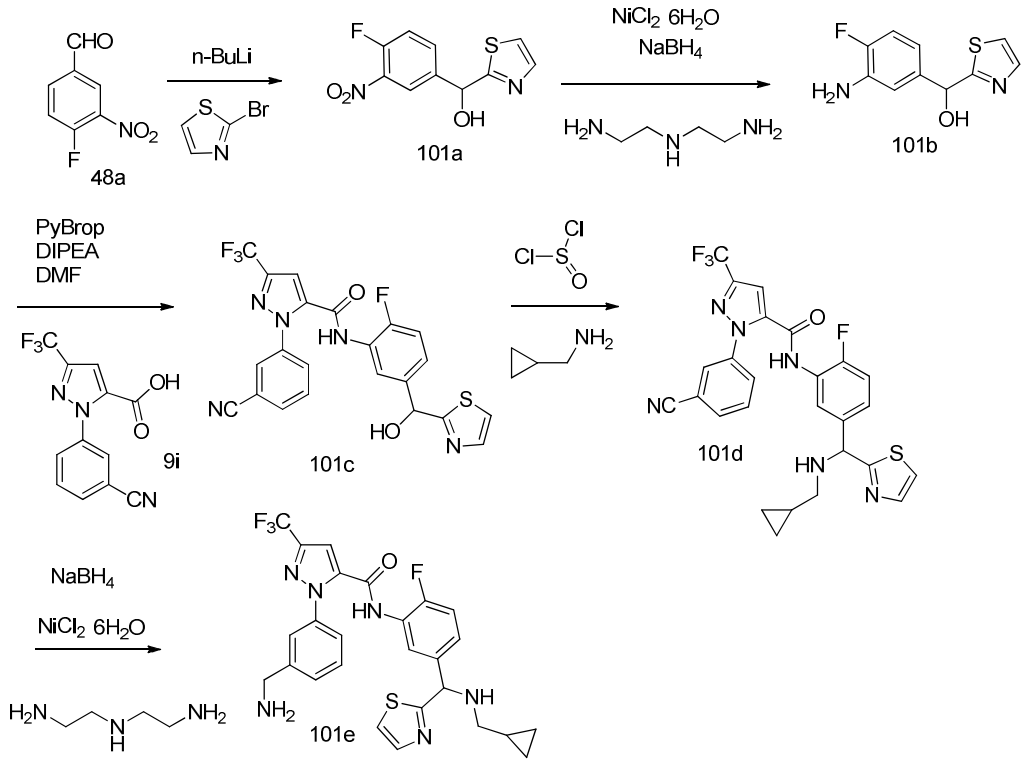
A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100d**) (0,651 g, 1,218 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,434 g, 1,827 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,369 g, 9,74 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 1/9, v/v) mostró que la reacción se

había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,316 ml, 12,18 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100e**) (267 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.47 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 0.99 - 0.79 (m, 1H), 0.51 - 0.22 (m, 2H), 0.04 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76, -123.48; MS (ES^+): MS (ES+) 539.2 (M+1), MS (ES-) 573.2 (M+Cl), 537.2 (M-1); análisis calculado para: $C_{28}H_{26}F_4N_6O \cdot 0.75H_2O$: C, 60.92; H, 5.02; N, 15.22; encontrado: C, 60.84; H, 4.99; N, 14.93.

A una solución de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-

((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**100e**) (0,228 g, 0,423 mmol) en IPA (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,176 ml, 2,117 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó al vacío para retirar el exceso de HCl y se disolvió en IPA (2 ml) con calentamiento para solubilizar. A la solución homogénea se agregó éter (40 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,230 g, 84 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, óxido de deuterio) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 5.71 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.93 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.73 - 0.56 (m, 2H), 0.37 - 0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O) δ -62.36, -121.61; MS (ES+) 539.3 (M+1); (ES-) 537.2 (M-1); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_4N_6O.2.4HCl.2H_2O$: C, 50.79; H, 4.93; Cl, 12.85; N, 12.69; encontrado: C, 50.79; H, 5.05; Cl, 12.82; N, 12.33.

Esquema 101



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101e**)

Etapa 1: Preparación de (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101a**)

A una solución de 2-bromotiazol (4,8 ml, 52,2 mmol) en éter (36 ml) a -78 °C, se agregó por goteo n-BuLi ((33,0 ml, 52,9 mmol) y se agitó durante 30 min a -78 °C. Al anión de tiazol 2-litiado se agregó por goteo una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído (**48a**) (8,83 g, 52,2 mmol) en THF (54 ml) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 2 h, y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se

inactivó con cloruro de amonio saturado (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101a**) (3,5 g, 26 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 – 8.19 (m, 1H), 7.89 (dddd, *J* = 8.7, 4.4, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 11.3, 8.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 4.8, 0.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.63; MS (ES+) 277.0 (M+Na), (ES-) 253.0 (M-1)

Etapa 2: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101b**)

A una solución agitada de (4-fluoro-3-nitrofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101a**) (2,8 g, 11,01 mmol) en metanol anhidro (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (3,27 g, 13,77 mmol), y luego borohidruro de sodio (1,25 g, 33 mmol) en porciones durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (3,57 ml, 33 mmol), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50

ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101b**) (1,234 g, 5,50 mmol, 50,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 1H), 5.77 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -136.87; MS(ES+) 247.1 (M+Na); (ES-) 223.0 (M-1)

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,547 g, 5,50 mmol) en DMF (32,5 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(tiazol-2-il)metanol (**101b**) (1,234 g, 5,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,79 ml, 27,5 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,08 g, 6,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo

(2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101c**) (1,01 g, 2,072 mmol, 37,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 3H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.39 – 7.21 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); MS(ES+) 488.1 (M+1); 510.1 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(tiazol-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101c**) (0,75 g, 1,539 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,337 ml, 4,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,4 ml, 4,62 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción

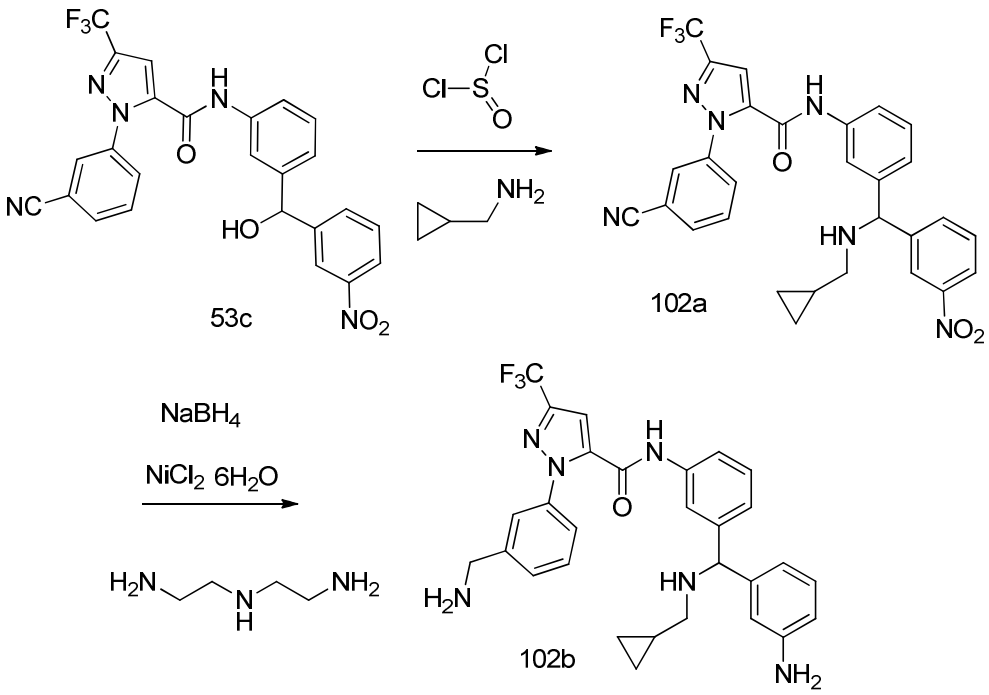
se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (2,67 ml, 30,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101d**) (0,22 g, 0,407 mmol, 26,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.82 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.98, -122.16; MS (ES+) 541.2 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101d**) (0,2 g, 0,370 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,110 g, 0,463 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio en porciones (0,07 g, 1,85 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,120 ml, 1,110 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(tiazol-2-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**101e**) (0,07 g, 0,129 mmol, 34,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 5H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.94 (s, 2H),

2.29 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 0.93 - 0.77 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), 0.04 - -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75, -122.60; MS (ES+) 545.3 (M+1); (ES-) 543.2 (M-1); análisis calculado para $C_{26}H_{24}F_4N_6OS.0.25H_2O$: C, 56.87; H, 4.50; N, 15.31; S, 5.84; encontrado: C, 57.04; H, 4.74; N, 14.65; S, 4.86.

Esquema 102



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**53c**) (0,6 g, 1,182 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,250 ml, 3,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,450 ml, 10,41 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agregó ciclopropilmetanamina (1,751 g, 23,89 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar diclorometano. A la mezcla de reacción se agregaron acetonitrilo (10 ml) y ciclopropilmetanamina (1,751 g, 23,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (120 ml), se lavó con agua (60 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo 1:0 a 2:1) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102a**) (132 mg, 20%) como una goma amarilla; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.0

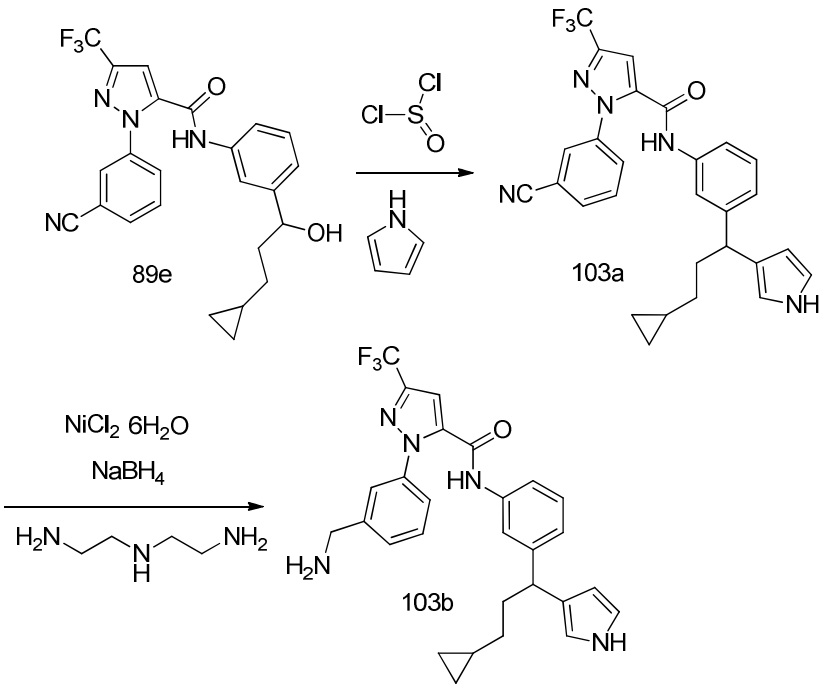
Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.09-0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+) 561.3 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102a**) (123 mg, 0,219 mmol) en MeOH (5 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) (66,0 mg, 0,278 mmol), luego se agregó borohidruro de sodio (51,0 mg, 1,321 mmol) en porciones durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,08 ml, 0,733 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto

crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**102b**) (47 mg, 40 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.65 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 – 7.09 (m, 7H), 6.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 – 6.52 (m, 1H), 6.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.06 (bs, 2H), 0.95-0.77 (m, 1H), 0.40-0.25 (m, 2H), 0.04- -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+): 535.29 (M+1).

Esquema 103



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**103b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**103a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (0,602 g, 1,325 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,290 ml, 3,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se evaporó hasta secarse, y el residuo se disolvió en N,N dimetil formamida (20 ml). A la solución se agregó 1H-pirrol (3,68 ml, 53,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 h. Se agregó 1H-pirrol adicional (3,68 ml, 53,0 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 54 h. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**103a**) (0,063 g, 0,125 mmol, 9,45 % de rendimiento) como un sólido blanco ceroso; MS (ES+) 504.34 (M+1), MS (ES-) 526.30 (M+Na), MS (ES-) 502.03 (M-1); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94.

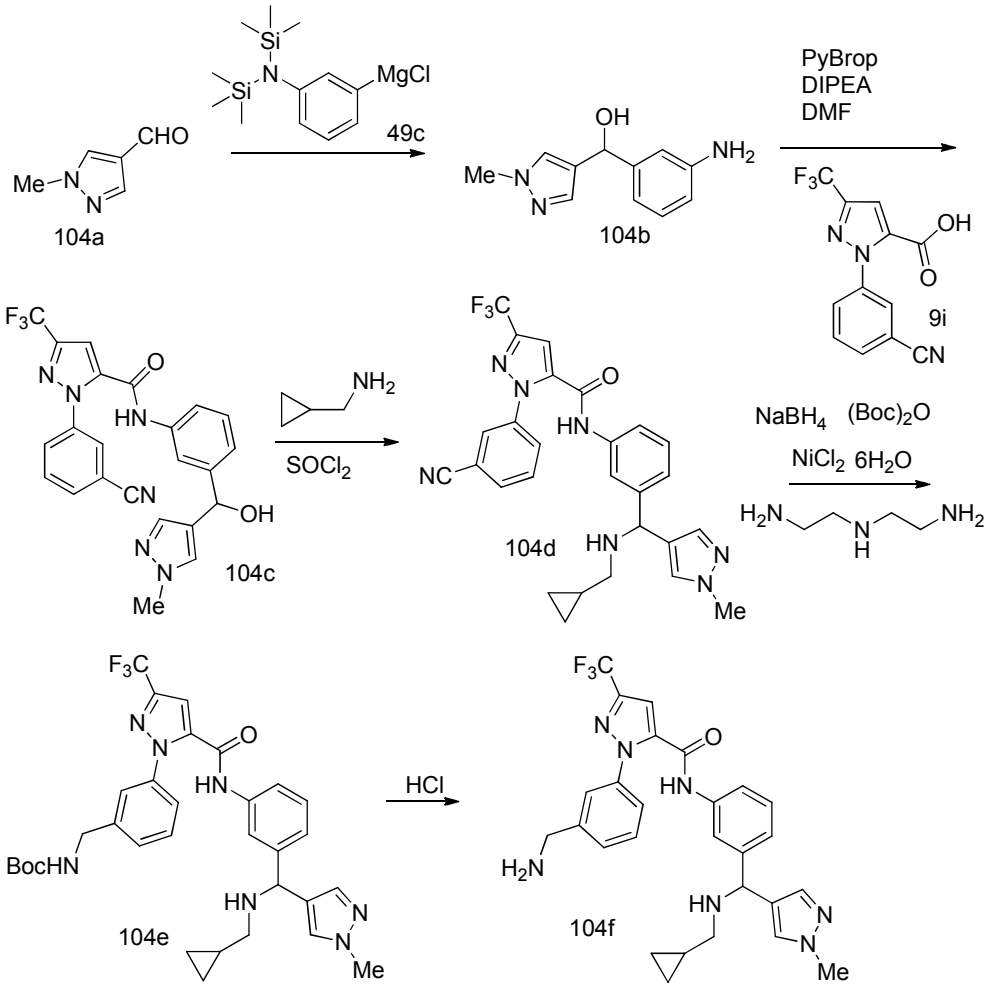
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**103b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**103a**) (55 mg, 0,109 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,039 g, 0,164 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,033 g, 0,874 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,118 ml, 1,092 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol/cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-

(1H-pirrol-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**103b**) (21 mg, 38 % de rendimiento) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.53 - 10.42 (m, 1H, D_2O intercambiable), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 4H), 7.32 (dt, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.61 (q, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.86 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.80 (m, 2H), 1.08 (tdd, *J* = 16.9, 13.8, 7.2 Hz, 2H), 0.65 (ddt, *J* = 10.1, 7.2, 3.7 Hz, 1H), 0.45 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES+) 508.3 (M+1), MS (ES-) 506.0 (M-1).

Esquema 104



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol (**104b**)

Una solución de 1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (**104a**) (4,8 g, 43,6 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se enfrió hasta 0 °C, se agregó por goteo cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (49,0 ml, 49,0

mmol) y se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en éter (200 ml), se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (24 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con éter, se secó al vacío para obtener (3-aminofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol (**104b**) (6,01 g, 68 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 (s, 1H), 7.46 – 7.20 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); MS (ES+) 204.1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (4,15 g, 14,76 mmol) en DMF (80 ml), se agregaron (3-aminofenil)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanol (**104b**) (2,99 g, 14,76 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (21,00 ml, 121 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 7,02 g, 14,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 120 ml),

salmuera (120 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 0:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104c**) (2,9 g, 42 %) como una goma de color marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES+) 467.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104c**) (2,836 g, 6,08 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,100 ml, 14,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (7,00 ml, 50,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (8,00 g, 109 mmol) y se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, y luego se agregó acetonitrilo (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (240 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en $MgSO_4$, y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104d**) (1,518 g, 48 %) como un sólido marrón, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 0.96-0.78 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 0.43-0.27 (m, 2H), 0.09 – -0.020-0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+) 520.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-

((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**104e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104d**) (1,453 g, 2,8 mmol) en MeOH (40 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,850 g, 8,39 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,360 g, 1,513 mmol), luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (1,083 g, 28,1 mmol) durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,400 ml, 12,83 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)bencilcarbamato (**104e**) (709 mg, 41 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.22 (m, 9H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.96-0.79 (m, 1H), 0.48 – 0.27 (m, 2H), 0.09 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 624.4 (M+1).

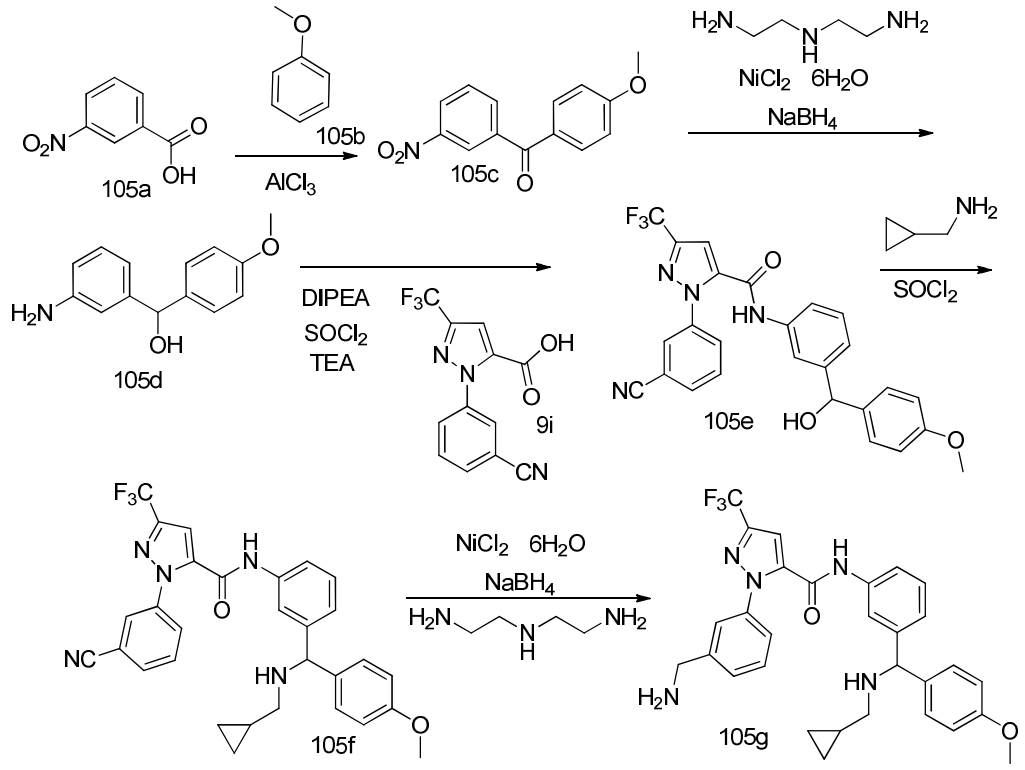
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**104f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**104e**) (0,614 g, 0,984 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (10,0 ml, 40,0 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**104f**) (363 mg, 70 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.67 (s, 1H), 7.61 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.36 – 2.18 (m, 3H), 0.97 – 0.79 (m, 1H), 0.43 – 0.30 (m, 2H), 0.10 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.72; MS (ES+) 525.3 (M+1); (ES-) 522.323 (M-1); IR (pelet de KBr, cm^{-1}): 3429, 2925, 1616, 1559, 1243; análisis calculado para $C_{27}H_{28}F_3N_7O \cdot 0.25CHCl_3$:

C, 59.14; H, 5.15; N, 17.72; encontrado: C, 59.07; H, 5.24; N, 17.57.

Esquema 105



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105g**)

Etapa 1: Preparación de (4-metoxifenil)(3-nitrofenil)metanona (**105c**)

A una solución agitada de ácido 3-nitro-benzoico (**105a**) (5,0 g, 29,92 mmol) en tolueno (150 ml) a temperatura ambiente, se agregó DMF (5 gotas) y $SOCl_2$ (10,67 g, 89,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en DCM (100 ml), se agregó metoxibenceno (**105b**) (8,2 ml, 76,1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de

reacción se calentó hasta 50 °C. Se agregó $AlCl_3$ (15,95 g, 119,672 mmol) en porciones a la mezcla de reacción caliente y se agitó a 50 °C durante 30 min. La finalización de la reacción se controló mediante TLC (20 % de EtOAc en *n*-Hexano), se observaron dos manchas en TLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado. Se agregó HCl concentrado (6 ml) a la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de EtOAc en hexano) para obtener (4-metoxi-fenil)-(3-nitro-fenil)metanona (**105c**) (3,6 g, 46 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de (3-aminofenil)(4-metoxifenil)metanol (**105d**)

A una solución agitada de (4-metoxifenil)-(3-nitrofenil)metanona (**105c**) (3,5 g, 13,61 mmol) en metanol (135 ml), se agregó $NiCl_2.6H_2O$ (0,646 g, 2,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó $NaBH_4$ en porciones a esta temperatura. La

mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y la agitación continuó durante 3 h. La finalización de la reacción se controló mediante TLC (35 % de EtOAc en *n*-hexano). La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,5 ml), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en (1:1) acetato de etilo/ agua (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de EtOAc en hexano) para obtener (3-aminofenil)-(4-metoxifenil)metanol (**105d**) (1,6 g, 51 %) como un jarabe marrón claro aceitoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 6.59 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105e**)

A una solución de ácido 2-(3-cianofenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**9i**) (2,24 g, 7,82

mmol) en tolueno (50 ml), se agregaron DMF (5 gotas), $SOCl_2$ (1,36 ml, 18,77 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (50 ml), y se agregó (3-aminofenil)-(4-metoxifenil)metanol (**105d**) (1,5 g, 6,54 mmol), luego se agregó por goteo trietilamina (8,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, que se eluyó con 10-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-metoxifenil)metil) fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105e**) (2,6 g, 81 %) como un jarabe marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.62 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 2H), 5.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105f**).

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-

metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105e**) (2,6 g, 5,28 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,2 g, 10,15 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (8 ml), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se calentó a 50 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, se disolvió en cloroformo (50 ml), se lavó con agua (25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105f**) (1,7 g, 59 %) como un semisólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.29 – 7.09 (m, 4H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.94 – 0.79 (m, 1H), 0.38 – 0.25 (m, 2H), 0.05 – -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.97; IR (KBr) 2234 cm^{-1}; MS (ES+) 546.3 (M+1); (ES-) 545.4 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_3N_5O_2.0.5CH_2Cl_2$: C, 62.30; H, 4.63; N,

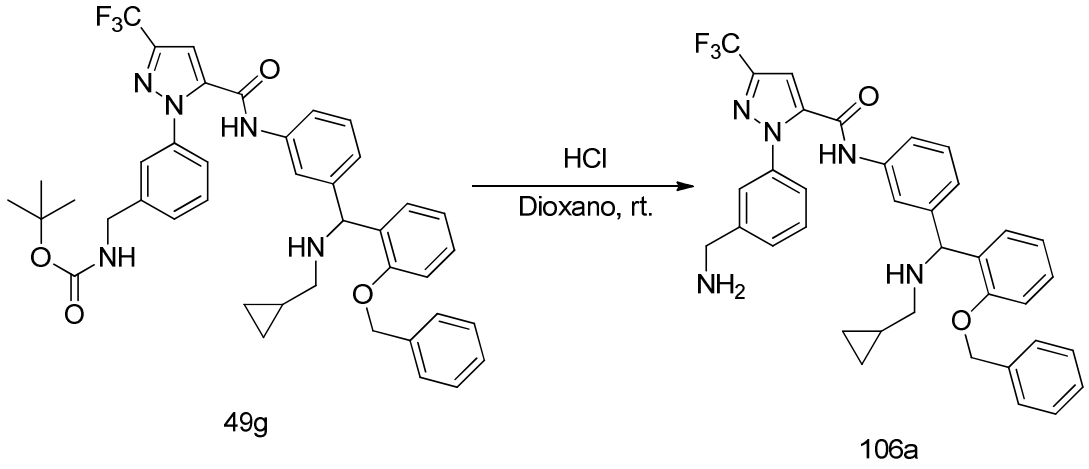
11.91; encontrado: C, 62.73; H, 4.74; N, 11.60.

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105f**) (0,5 g, 0,916 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,272 g, 1,146 mmol), y se agregó borohidruro de sodio (0,173 g, 4,58 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,297 ml, 2,75 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (25 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**105g**) (0,35 g, 0,637 mmol, 69,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 10.78 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.61 (dt, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.03 – 0.87 (m, 1H), 0.45 – 0.35 (m, 2H), 0.07 (dd, *J* = 5.5, 3.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 550.4 (M+1); (ES-) 548.3 (M-1); análisis calculado para C30H30F3N5O2.1.1HCl.H2O: C, 59.29; H, 5.49; Cl, 6.42; N, 11.52; encontrado: C, 59.08; H, 5.43; Cl, 6.19; N, 11.17.

Esquema 106



49g 106a

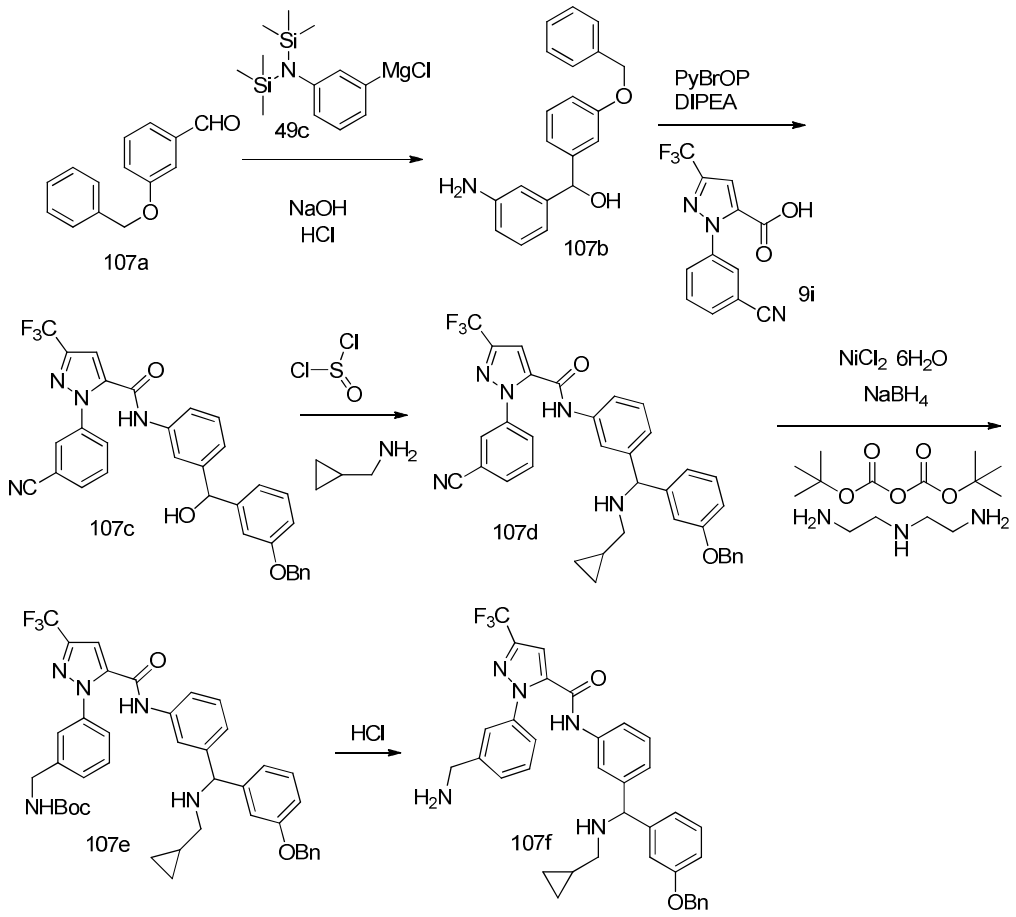
Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetil amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**106a**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**49g**)

(0,111 g, 0,153 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 1,912 ml, 7,65 mmol), se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El exceso de solvente se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (primera columna: 25 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA80 en cloroformo, segunda columna: 25 g de gel de sílice, luego 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetil amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**106a**) (22 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.47 - 7.28 (m, 9H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31 (dd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 0.87 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 0.45 - 0.23 (m, 2H), -0.01 (s, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.33 (tt, *J* = 5.1, 2.2 Hz, 5H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.37 - 2.15 (m, 2H), 0.85 (h, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), -0.01 - -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES^+): MS (ES+)

626.4 (M+1), MS (ES-) 624.3 (M-1).

Esquema 107



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-(benciloxi)fenil)metanol (**107b**)

A una solución agitada de 3-(benciloxi) benzaldehído (**107a**) (2,122 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (3,55 g, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la

adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (3-aminofenil)(3-(benciloxi)fenil)metanol (**107b**) (1,258 g, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.29 (m, 5H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 6.83 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.46 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES^+): MS (ES+) 328.2 (M+Cl), MS (ES-) 304.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,215 g, 4,32 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-aminofenil)(3-(benciloxi)fenil)metanol (**107b**) (1,2 g, 3,93 mmol), N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (3,42 ml, 19,65 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 2,198 g, 4,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107c**) (1,637 g, 2,88 mmol, 73,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.16 (td, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 5H), 7.23 (dt, *J* = 15.5, 7.9 Hz, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 1H), 6.85 (ddd, *J* = 8.1, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.97; MS (ES-) 567.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((3-

(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107d**)

A una solución de N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107c**) (1,637 g, 2,88 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,63 ml, 8,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,749 ml, 8,64 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,99 ml, 57,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(**107d**) (1,16 g, 1,866 mmol, 64,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.55 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.01 - 0.84 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.05 (dd, J = 5.2, 3.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES+) 622.4 (M+1); (ES-) 620.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**107e**)

A una solución de N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107d**) (1,0 g, 1,609 mmol) en MeOH (10 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,053 g, 4,83 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,421 g, 1,769 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,497 g, 12,87 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se

inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,527 ml, 4,83 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**107e**) (0,304 g, 0,419 mmol, 26,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

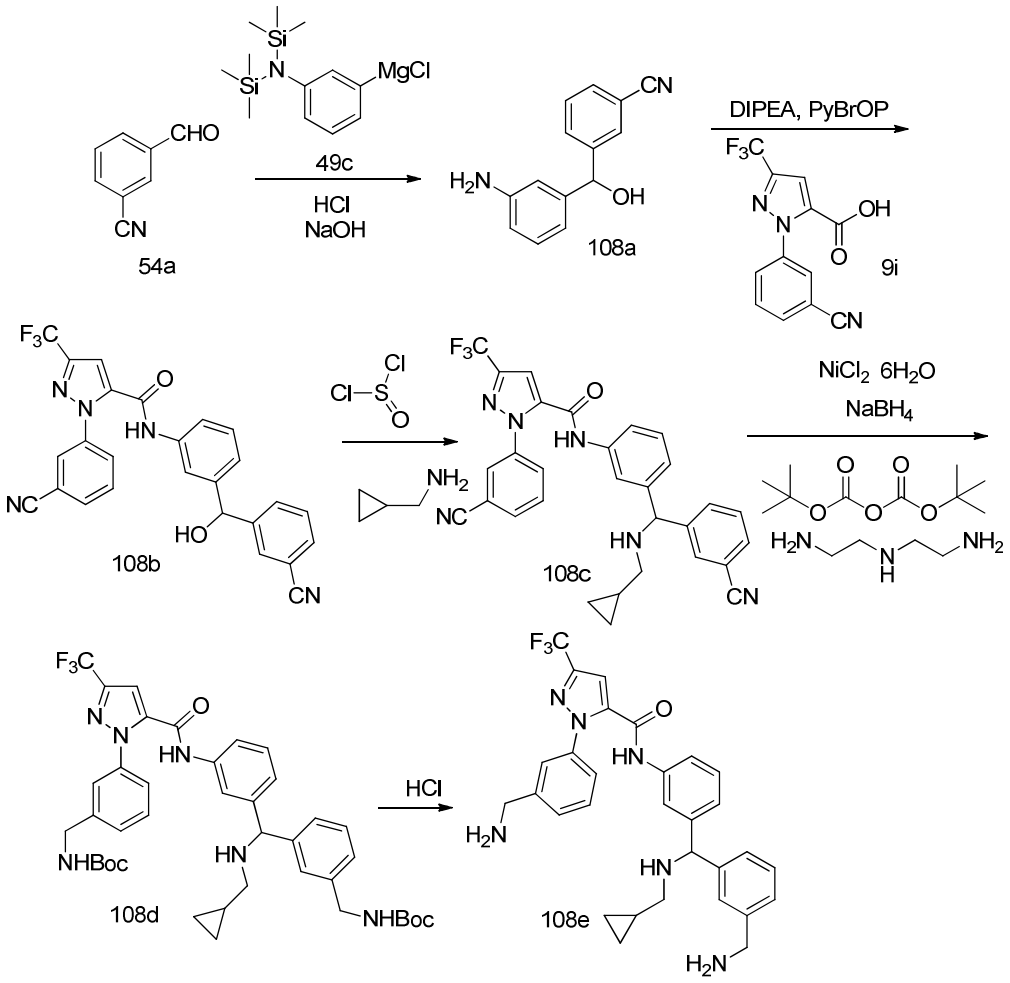
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (q, J = 7.1, 6.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 9H), 7.27 - 7.14 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), 0.04 (q, J = 5.8, 5.3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 726.5 (M+1); (ES-) 724.5 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**107e**) (0,125 g, 0,172 mmol) en metanol (volumen: 7,5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,359 ml, 4,31 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107f**) (0,05 g, 0,080 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 59.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.46 – 7.21 (m, 9H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.08 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 2H), 1.09 – 0.93 (m, 1H), 0.44 (td, *J* = 5.3, 4.8, 2.8 Hz, 2H), 0.25 – 0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 626.4 (M+1); (ES-) 624.4 (M-1); análisis calculado para $C_{36}H_{34}F_3N_5O_2$.1.5HCl.H_2O: C,

61.91; H, 5.41; Cl, 7.61; N, 10.03: Encontrado: C, 61.51; H, 5.51; Cl, 7.89; N, 9.85.

Esquema 108



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108e**)

Etapa 1: Preparación de 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**108a**)

A una solución agitada de 3-formilbenzonitrilo (**54a**) (1,311 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante

14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**108a**) (0,652 g, 29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 - 6.48 (m, 2H), 6.40 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES^+): MS (ES+) 225.2 (M+1), 247.1 (M+Na), 223.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,897 g, 3,19 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**108a**) (0,65 g, 2,90

mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,52 ml, 14,5 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (1,62 g, 3,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108b**)

(1,057 g, 2,169 mmol, 74,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR, (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 5H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 1H), 6.22 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+) 510.2 (M+Na); (ES-) 486.2 (M-1); 973.3 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-

cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108b**) (1,057 g, 2,169 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,48 ml, 6,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,564 ml, 6,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,76 ml, 43,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108c**) (0,459 g, 0,849 mmol, 39,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 5H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 1H), 0.44 - 0.39 (m, 2H), 0.08 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+) 541.304 (M+1); (ES-) 539.269 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)-N-(3-((3-(ter-butoxicarbonil aminometil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil) fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108c**) (0,425 g, 0,786 mmol) en MeOH (10 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (0,867 g, 3,93 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,206 g, 0,865 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,364 g, 9,44 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,429 ml, 3,93 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con

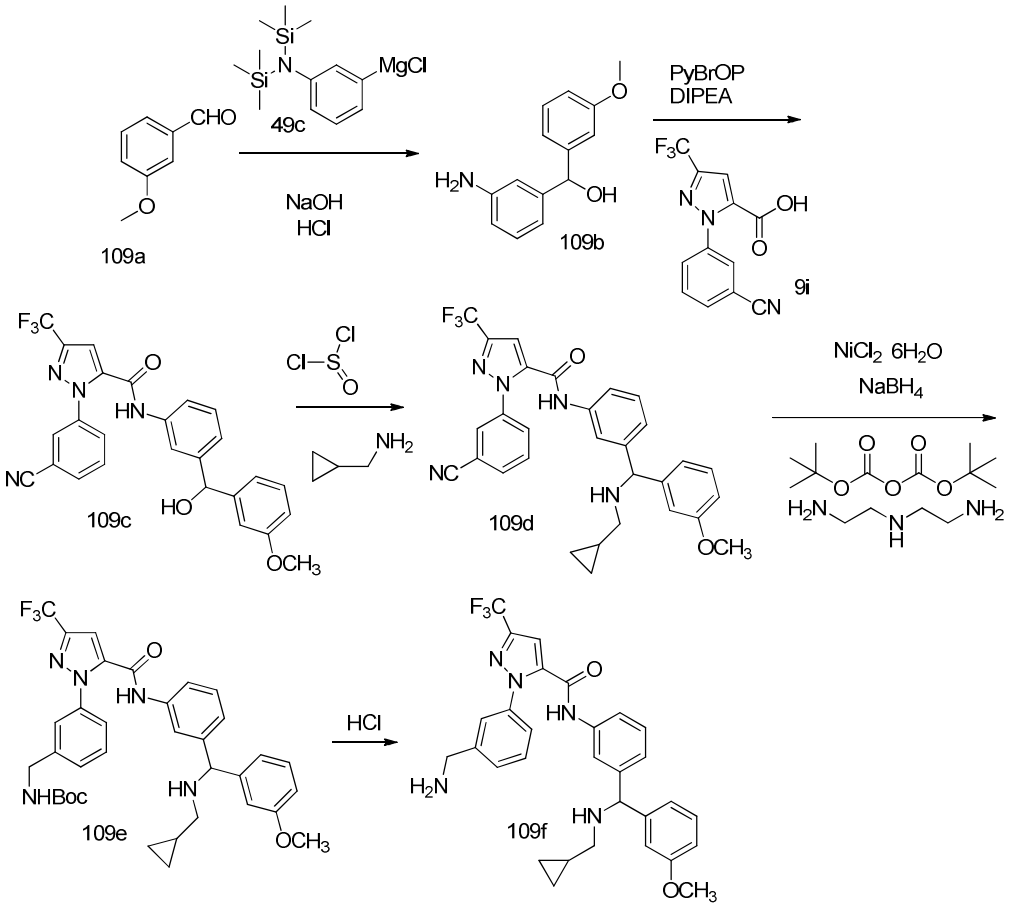
diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener 1-(3-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)-N-(3-((3-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluoro metil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108d**) (0,143 g, 0,191 mmol, 24,29 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 - 7.32 (m, 7H), 7.31 - 7.14 (m, 5H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.19 (m, 3H), 1.37 (d, J = 3.2 Hz, 18H), 0.98 - 0.82 (m, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 2H), 0.11 - 0.01 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81; MS (ES+) 749.5 (M+1); (ES-) 747.5 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108e**)

A una solución de 1-(3-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)-N-(3-((3-(ter-butoxicarbonilaminometil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108d**)

(0,148 g, 0,198 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,824 ml, 9,88 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**108e**) (0,05 g, 0,091 mmol, 46,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 – 7.11 (m, 12H), 4.79 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.05 – 0.83 (m, 1H), 0.51 – 0.30 (m, 2H), 0.05 (t, J = 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.51; MS (ES+) 549.4 (M+1); (ES-) 547.4 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{31}F_3N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 64.62; H, 5.78; N, 15.07; encontrado: C, 64.34; H, 5.73; N, 14.72.

Esquema 109



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-metoxifenil)metanol (**109b**)

A una solución agitada de 3-metoxibenzaldehído (**109a**) (1,361 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivo mediante la adición de

HCl 2 N (12,50 ml, 25,00 mmol), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15,00 ml, 30,0 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(3-metoxifenil)metanol (**109b**) (1,327 g, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 3H), 6.75 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 6.37 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.46 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.71 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES+) 230.2 (M+1), 252.1 (M+Na), 228.12 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,754 g, 6,24 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-aminofenil)(3-metoxifenil)metanol (**109b**) (1,3 g, 5,67 mmol), N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (4,94 ml, 28,4 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,17 g, 6,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109c**) (2,27 g, 4,61 mmol, 81 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.10 (m, 3H), 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES-) 491.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109c**) (2,27 g, 4,61 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1 ml, 13,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,199 ml, 13,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (8,00 ml, 92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109d**) (1,3 g, 2,383 mmol, 51,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H),

7.67 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.2, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.99 - 0.85 (m, 1H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.09 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; IR (KBr) 2234 cm-1; MS (ES+) 546.3 (M+1); (ES-) 544.4 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**109e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109d**) (1,2 g, 2,200 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,44 g, 6,6 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,575 g, 2,420 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,679 g, 17,60 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,720 ml, 6,60 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con

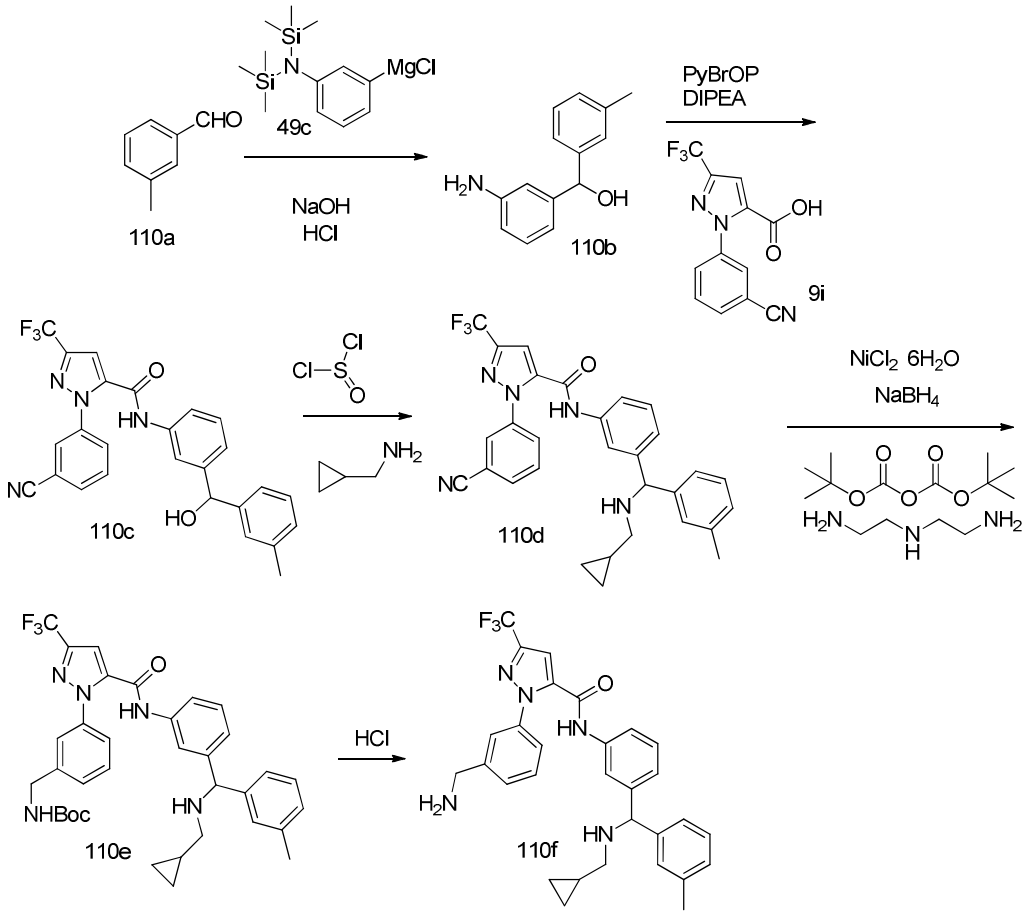
diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**109e**) (0,375 g, 0,577 mmol, 26,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.29 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.00 - 0.78 (m, 1H), 0.45 - 0.29 (m, 2H), 0.12 - 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+) 650.4 (M+1); (ES-) 648.3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenilcarbamoil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**109e**) (0,364 g, 0,560 mmol) en metanol (30 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (1,167 ml, 14,01 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**109f**) (0,160 g, 0,291 mmol, 52,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 3H), 7.65 (dt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.81 – 6.71 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 2H), 1.05 – 0.79 (m, 1H), 0.51 – 0.26 (m, 2H), 0.16 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.59; MS (ES+) 550.4 (M+1); (ES-) 548.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2$.HCl.1.25H_2O: C, 59.21; H, 5.55; Cl, 5.83; N, 11.51; encontrado: C, 59.44; H, 5.64; Cl, 5.64; N, 11.15.

Esquema 110



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(m-tolil)metanol (**110b**)

A una solución agitada de 3-metilbenzaldehído (**110a**) (1,179 ml, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml, 25 mmol), se agitó durante 6 h. La

mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(m-tolil)metanol (**110b**) (1,393 g, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 - 7.09 (m, 3H), 6.99 (dt, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2.26 (s, 3H); MS (ES^+) 214.2 (M+1), 236.2 (M+Na), MS (ES-) 212.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml, ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,743 g, 6,20 mmol), (3-aminofenil)(m-tolil)metanol (**110b**) (1,322 g, 6,20 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (3,47 g, 7,44 mmol) se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (36,0 ml, 465 mmol) y

N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (5,40 ml, 31,0 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110c**) (2,308 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES^+): MS (ES+) 499.2 (M+Na), 975.4 (2M+Na), MS (ES-) 475.3 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110c**) (2,31 g, 4,85 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,06 ml, 14,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,262 ml, 14,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (8,41 ml, 97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110d**) (1,784 g, 3,37 mmol, 69,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.19 – 8.13 (m, 1H),

8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (dt, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 5H), 6.99 (dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.03 – 0.84 (m, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.09 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.94; IR (KBr) 2234 cm^{-1}; MS (ES+) 530.3 (M+1); (ES-) 528.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**110e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110d**) (1,2 g, 2,266 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,5 g, 6,87 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,599 g, 2,52 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,708 g, 18,33 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,750 ml, 6,87 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron,

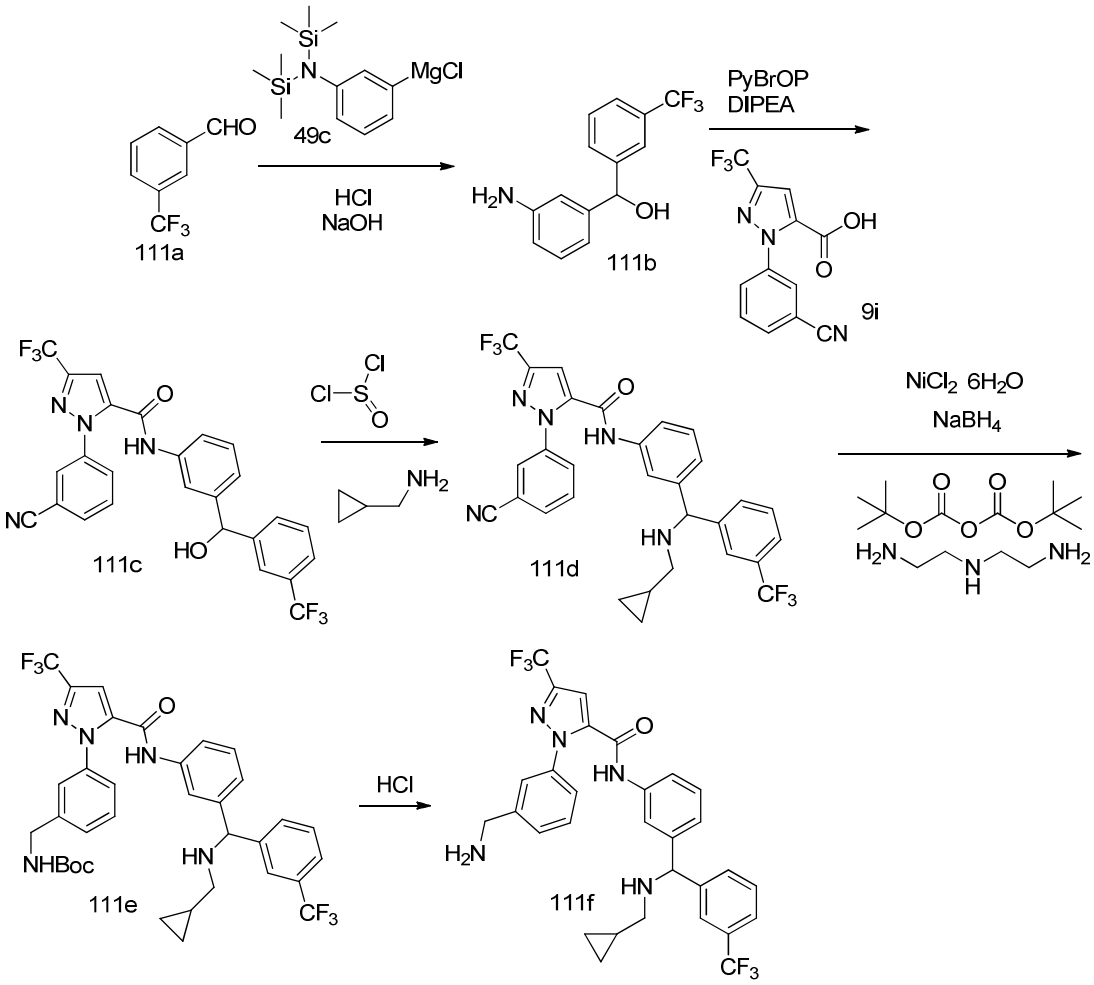
se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**110e**) (1,0 g, 1,578 mmol, 68,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 4H), 6.99 (dt, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 0.99 - 0.82 (m, 1H), 0.42 - 0.33 (m, 2H), 0.10 - -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 634.4 (M+1); (ES-) 632.4 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**110e**) (0,92 g, 1,452 mmol) en metanol (50 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (3,02 ml, 36,3 mmol), se agitó a

temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**110f**) (0,67 g, 1,256 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.51 (t, *J* = 55.0 Hz, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.20 – 1.04 (m, 1H), 0.65 – 0.41 (m, 2H), 0.38 – 0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.60; MS (ES+) 534.4 (M+1); (ES-) 532.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 56.47; H, 5.61; Cl, 11.11; N, 10.98; encontrado: C, 56.59; H, 5.45; Cl, 10.93; N, 10.92.

Esquema 111



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil) fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-(trifluorometil)fenil)metanol (**111b**)

A una solución agitada de 3-(trifluorometil) benzaldehído (**111a**) (1,741 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó solución de cloruro de 3-

[bis(trimetilsilil)amino]fenilmagnesio (**49c**) (12 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-(trifluorometil)benzaldehído (**111b**) (1,121 g, 42 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.48 (m, 4H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 - 6.49 (m, 2H), 6.40 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.92; MS (ES^+): MS (ES+) 268.2 (M+1), 290.1 (M+Na), MS (ES-) 266.15 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (9i) (1,075 g, 3,82 mmol), (3-aminofenil)(3-

(trifluorometil)fenil)metanol (**111b**) (1,022 g, 3,82 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 2,139 g, 4,59 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (22 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,33 ml, 19,12 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111c**) (1,293 g, 2,438 mmol, 63,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES+) 553.2 (M+Na); (ES-) 529.2 (M-1) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa-3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-

(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111c**) (1,238 g, 2,334 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,551 ml, 7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,4 ml, 16,34 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,0 ml, 46,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111d**) (1,047 g, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.66 (m, 5H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 7.35 – 7.19 (m,

2H), 4.96 (s, 1H), 2.30 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 2H), 1.00 – 0.84 (m, 1H), 0.45 – 0.31 (m, 2H), 0.04 (td, J = 5.4, 3.8 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.85, -60.96.; MS (ES+) 584.3 (M+1), MS (ES-) 582.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**111e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111d**) (0,996 g, 1,707 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,5 g, 6,87 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,599 g, 2,52 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,708 g, 18,33 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,750 ml, 6,87 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se

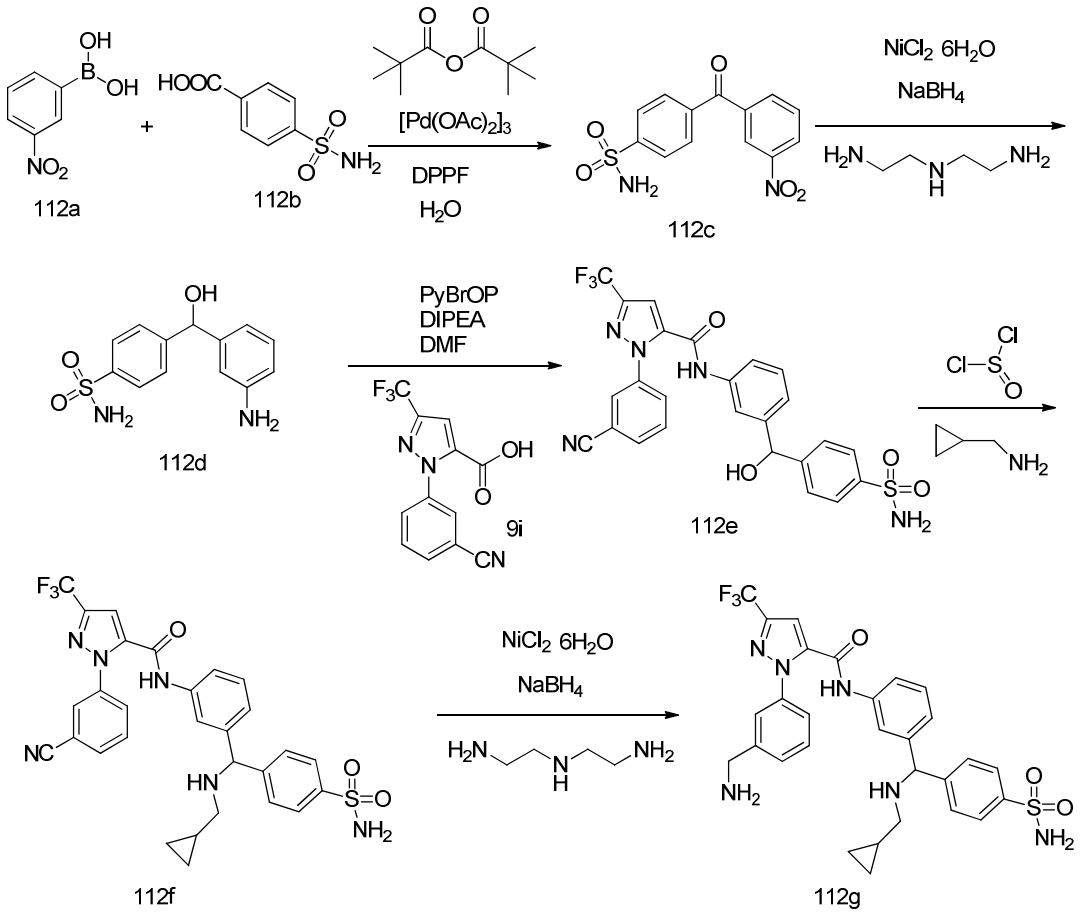
concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**111e**) (0,26 g, 16,50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 5.3, 3.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (dd, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 2.37 – 2.18 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.99 – 0.83 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 2H), 0.09 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.85; MS (ES+) 688.4 (M+1); (ES-) 686.4 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**111e**) (0,25 g, 0,364 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,757 ml, 9,09 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometil)fenil)metil) fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**111f**) (0,132 g, 0,225 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.40 (s, 2H), 8.78 – 8.39 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 7H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.16 (dd, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.69 – 0.45 (m, 2H), 0.41 – 0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.60, -60.76; MS (ES+) 588.3 (M+1); (ES-) 586.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{27}F_6N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 52.07; H, 4.73; Cl, 10.25; N, 10.12; encontrado: C, 51.94; H, 4.60; Cl, 10.63; N, 10.05.

Esquema 112



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112g**)

Etapa 1: Preparación de 4-(3-nitrobenzoil)bencensulfonamida (**112c**)

Una mezcla de ácido 4-sulfamoilbenzoico (**112b**) (1 g, 4,97 mmol), ácido 3-nitrofenilborónico (**112a**) (0,996 g, 5,96 mmol), diacetoxipaladio (0,335 g, 0,497 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (0,551 g, 0,994 mmol), anhídrido piválico (1,513 ml, 7,46 mmol) se desgasificó y se

purgó con nitrógeno, se trató con THF (20 ml) y agua (0,224 ml, 12,43 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 16 h a esa temperatura en un flujo positivo de nitrógeno. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, v/v/ 3/7) mostró buena conversión. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El exceso de THF se bombeó a presión reducida hasta secarse, el residuo obtenido se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener 4-(3-nitrobenzoil)bencensulfonamida (**112c**) (311 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.95 (m, 4H), 7.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES^+): MS (ES+) 329.1 (M+1), MS (ES-) 305.1 (M-1), 611.0 (2M-1); análisis calculado para $C_{13}H_{10}N_2O_5S$: C, 50.98; H, 3.29; N, 9.15; S, 10.47; encontrado: C, 50.93; H, 3.36; N, 9.12; S, 10.27.

Etapa 2: Preparación de 4-((3-

aminofenil)(hidroxi)metil)bencensulfonamida (**112d**)

A una solución agitada de 4-(3-nitrobenzoil)bencensulfonamida (**112c**) (0,256 g, 0,836 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,248 g, 1,045 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,253 g, 6,69 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/2, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,903 ml, 8,36 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener 4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)bencensulfonamida (**112d**) (136 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 - 6.47 (m, 2H), 6.39 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H),

5.01 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES^+): MS (ES+) 301.2 (M+Na), 579.2 (2M+Na), MS (ES-) 277.2 (M-1) 555.2 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112e**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,130 g, 0,462 mmol), 4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)bencensulfonamida (**112d**) (0,129 g, 0,462 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,259 g, 0,555 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (3 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA) (0,403 ml, 2,312 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**112e**) (169 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 10.1, 7.2, 2.8 Hz, 4H), 7.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.76 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 10.66 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 - 7.87 (m, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 5.76 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES+) 564.18 (M+1), MS (ES-) 540.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112e**) (0,164 g, 0,303 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,066 ml, 0,909 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,182 ml, 2,120 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (0,519 ml, 6,06 mmol), acetonitrilo (10 ml) y se calentó a 80 °C durante 16 h. El

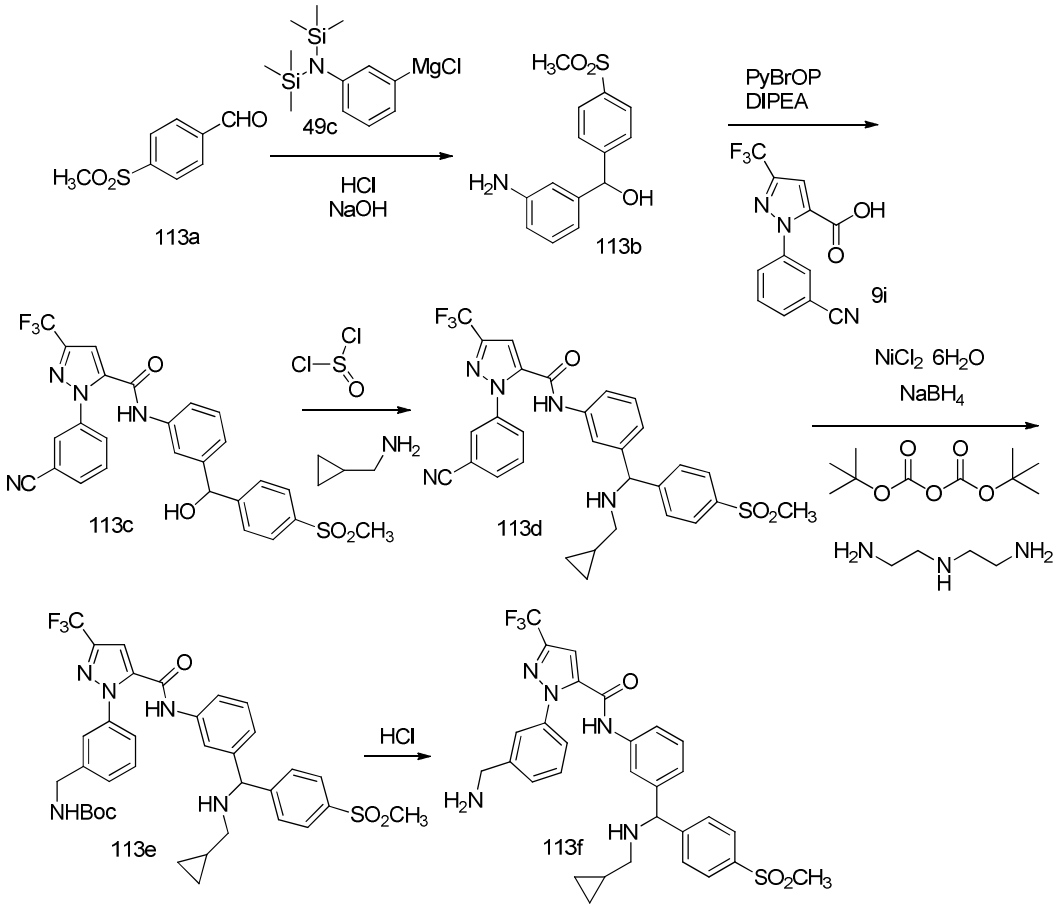
análisis de TLC ($CHCl_3$/MeOH, 9/1, v/v) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112f**) (0,072 g, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.34 - 7.15 (m, 4H), 4.92 (s, 1H), 2.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 0.92 (s, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.05 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.28 (dd, *J* = 6.6, 2.5 Hz, 2H), 0.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 0.48 - 0.32 (m, 2H), 0.05 (tt, *J* = 5.9, 3.3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94; MS (ES^+): MS (ES+) 593.24 (M+1), MS (ES-) 595.29 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112g**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112f**) (0,065 g, 0,109 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,032 g, 0,137 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,033 g, 0,875 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C; en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,118 ml, 1,093 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA80 en cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-sulfamoilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**112g**) (28 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 2H), 1.24 (s, 1H),

0.93 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 0.52 - 0.27 (m, 2H), 0.10 - 0.01 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 5H), 7.33 - 7.15 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.24 (dd, *J* = 7.0, 1.7 Hz, 2H), 0.88 (ddt, *J* = 10.8, 7.2, 4.3 Hz, 1H), 0.47 - 0.25 (m, 2H), 0.05 - -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.52; MS (ES^+): MS (ES+) 599.3 (M+1), (ES-) 597.3 (M-1), 633.3 (M+Na); análisis calculado para: $C_{29}H_{29}F_3N_6O_3S \cdot H_2O \cdot 0.15CHCl_3$: C, 55.17; H, 4.95; N, 13.24; encontrado: C, 55.35; H, 4.66; N, 12.95.

Esquema 113



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol (**113b**)

A una solución de 4-(metilsulfonil)benzaldehído (3,68 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (24,0 ml, 24,0 mmol), se agitó a 0 °C durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (acuoso, 50 ml), se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h, se neutralizó con NaOH (2 N, acuoso) a pH = ~ 8 y se extrajo acetato de etilo (2 x 80 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener (3-aminofenil)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol (**113b**) (3,858 g, 70 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 – 6.50 (m, 2H), 6.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.17 (s, 3H); MS (ES+) 300.1 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-(metilsulfonil)-fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113c**)

A una solución de (3-aminofenil)(4-(metilsulfonil)fenil)metanol (**113b**) (2,5 g, 9,01 mmol) en DMF (48 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,53 g, 9,01 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (13,00 ml, 74,6 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 4,29 g, 9,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se

diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), se secó en MgSO4 y se concentró al vacío hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113c**) (4,15 g, 85 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.17 – 8.15 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.84 (m, 3H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.52 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.95; MS (ES+) 563.2 (M+23).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113c**) (1,984 g, 3,67 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,780 ml, 10,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (4,50 ml, 32,3 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante

1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (5,38 g, 73,4 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano. A la reacción se agregó acetonitrilo (36 ml), se calentó a 70 ^{o}C durante 14,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113d**) (329 mg, 15 %) como una goma marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96 – 7.50 (m, 9H), 7.32-7.18 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.35-2.20 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.50-0.25 (m, 2H), 0.11 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+) 594.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**113e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113d**) (314 mg, 0,529 mmol) en MeOH (9 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (350 mg, 1,587 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (68,0 mg, 0,286 mmol), y luego lentamente borohidruro de sodio (204 mg, 5,29 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,260 ml, 2,380 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**113e**) (215 mg, 58 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.19 (m, 8H), 4.95 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.48 – 0.27 (m, 2H), 0.13 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F

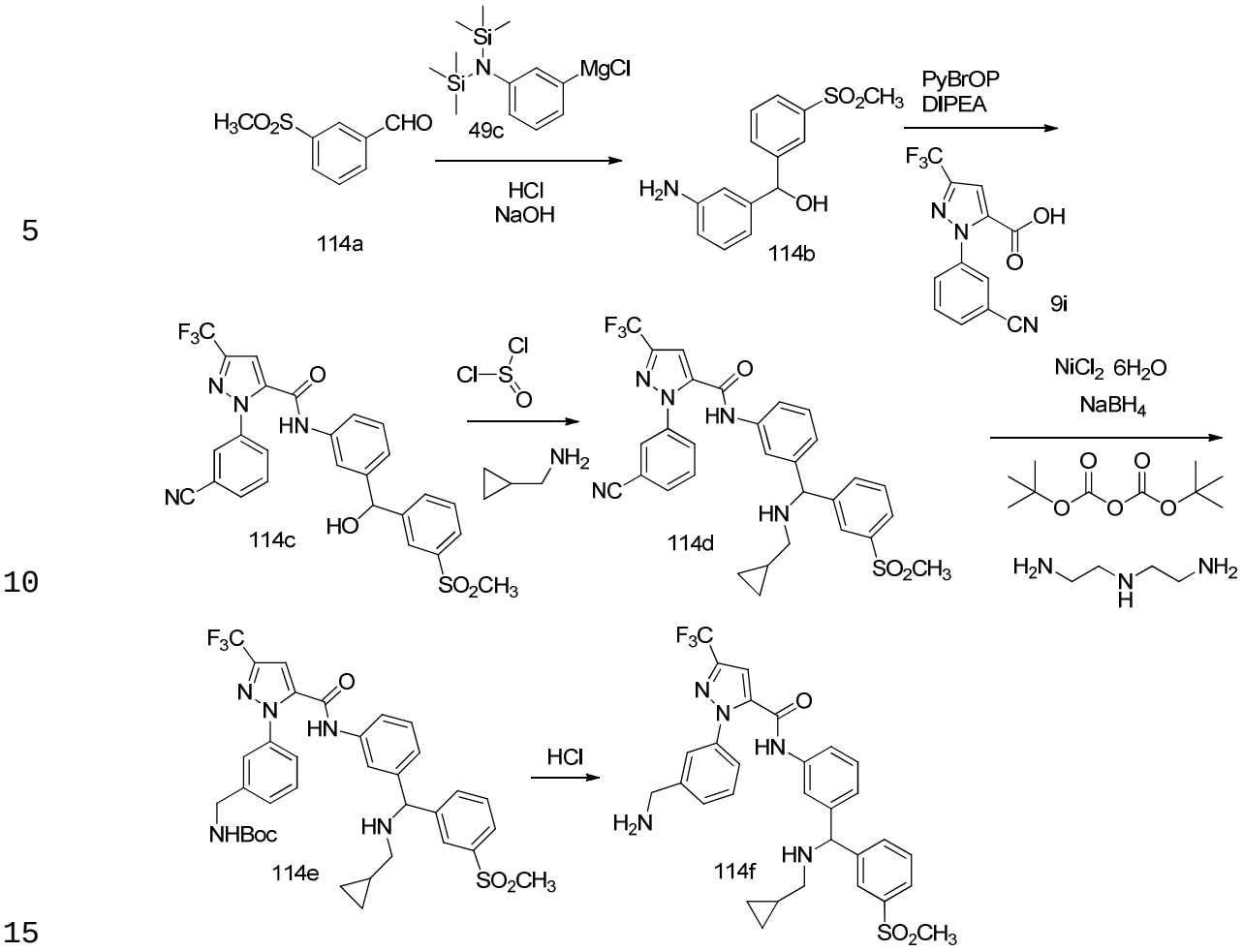
NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES+) 698.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**113e**) (0,188 g, 0,269 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (2,8 ml, 11,21 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**113f**) (107 mg, 66 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.67 (s, 1H), 7.93 – 7.12 (m, 13H), 4.95 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 1.01 – 0.82 (m, 1H), 0.47 – 0.31 (m, 2H), 0.13 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.53; MS (ES+): 598.3 (M+1); IR (pelet de KBr, cm^{-1}): 3365, 3006, 2926, 1683, 1553, 1243, 1148; análisis

calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_3S \cdot 1.0\ H_2O$: C, 58.53; H, 5.24; N, 11.38; encontrado: C, 58.85; H, 5.21; N, 11.29.

Esquema 114



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-(metilsulfonil)fenil)metanol (**114b**)

A una solución agitada de 3-(metilsulfonil)benzaldehído (**114a**) (1 g, 5,43 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (6,51 ml, 6,51 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó

durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (13,57 ml, 13,57 mmol), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(3-(metilsulfonil)fenil)metanol (**114b**) (1,004 g, 67 %) como una goma blanca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.53 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.20 (s, 3H); MS (ES+): 278.1 (M + H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114c**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml, ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,963 g, 3,43 mmol), (3-aminofenil)(3-(metilsulfonil)fenil)metanol (**114b**) (0,95 g, 3,43 mmol),

fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (1,629 g, 3,43 mmol) se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (36,0 ml, 465 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 4,80 ml, 27,6 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (2 x 60 ml) y salmuera (60 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114c**) (1,228 g, 66 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 4H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98; MS (ES-): 539.2 (M - 1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114c**) (1,18 g, 2,19 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,06 ml, 14,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (2,70 ml, 19,34 mmol), se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (22 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,21 g, 43,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 19 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (120 ml), se lavó con agua (60 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114d**) (208 mg, 16 %) como un sólido amarillo, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.95 – 7.87 (m, 1H),

7.80 – 7.51 (m, 7H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.02 – 0.79 (m, 1H), 0.55 – 0.29 (m, 2H), 0.17 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94; MS (ES+): 594.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)-metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**114e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114d**) (195 mg, 0,328 mmol) en MeOH (6 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (217 mg, 0,985 mmol) y cloruro de níquel(II) (42,0 mg, 0,177 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (127 mg, 3,28 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (160 ml, 1,462 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse.

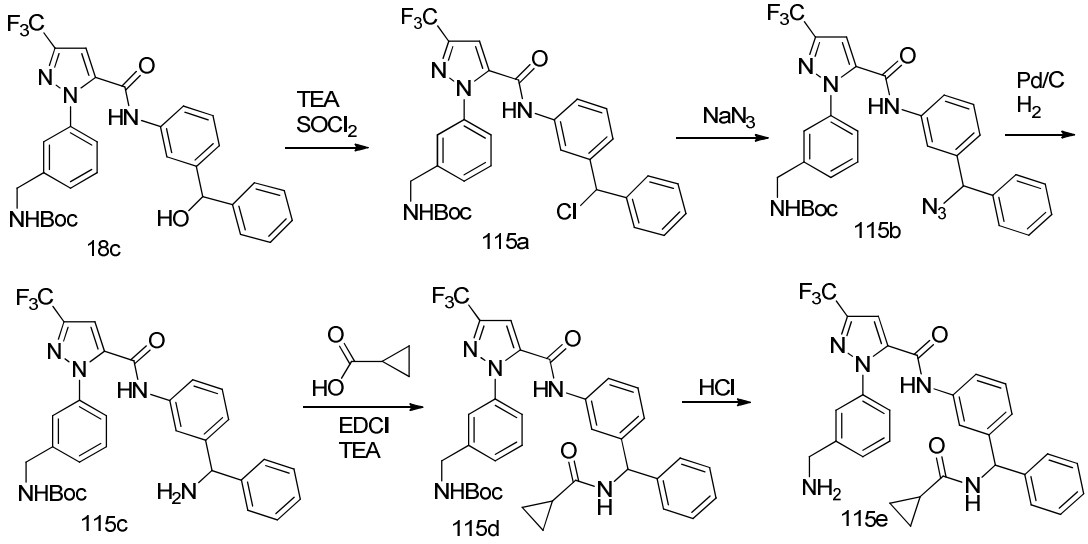
El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**114e**) (135 mg, 59 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.68 b(s, 1H), 7.61 – 7.19 (m, 10H), 4.96 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.99-0.80 (m, 1H), 0.46 – 0.31 (m, 2H), 0.10-0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES+): 698.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**114e**) (120 mg, 0,172 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (1,8 ml, 7,2 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó

mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**114f**) (49 mg, 48 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.94 (s, 1H), 10.17 (s, 2H), 8.46 – 7.37 (m, 13H), 5.81 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.83 – 2.67 (m, 2H), 1.13 (bs, 1H), 0.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.31 (bs, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.77; MS (ES+): 598.3 (M+1); IR (pelet de KBr, cm^{-1}): 3433, 3013, 1675, 1616, 1558, 1246, 1143.

Esquema 115



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropancarboxamido(fenil) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**115e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(cloro(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**18c**) (133 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C, se agregaron trietilamina (0,131 ml, 0,939 mmol), cloruro de tionilo (0,026 ml, 0,352 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse para obtener ter-butil 3-(5-(3-(cloro(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115a**) (137 mg, 100 %) que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(azido(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115b**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(3-(cloro(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115a**) (137 mg, 0,235 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó azida de sodio (61,1 mg, 0,94 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 ml), salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 4 g que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(azido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115b**) (75 mg, 0,127 mmol, 53,9 % de rendimiento) como un sólido incoloro; MS (ES+) 614.3 (M+Na), 590.3 (ES-) (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(amino(fenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115c**)

A una suspensión de Pd/C (10 %, 12,59 mg) en metanol (20 ml), se agregó ter-butil 3-(5-(3-(azido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115b**) (70 mg, 0,118 mmol) y se hidrogenó a 60 psi durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 4 g que se eluyó con CMA 80 en cloroformo 0 a 100 %) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(amino(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115c**) (24 mg, 35,9 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+) 566.3 (M+1);

(ES-) 564.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(ciclopropancarboxamido(fenil)metil) fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115d**)

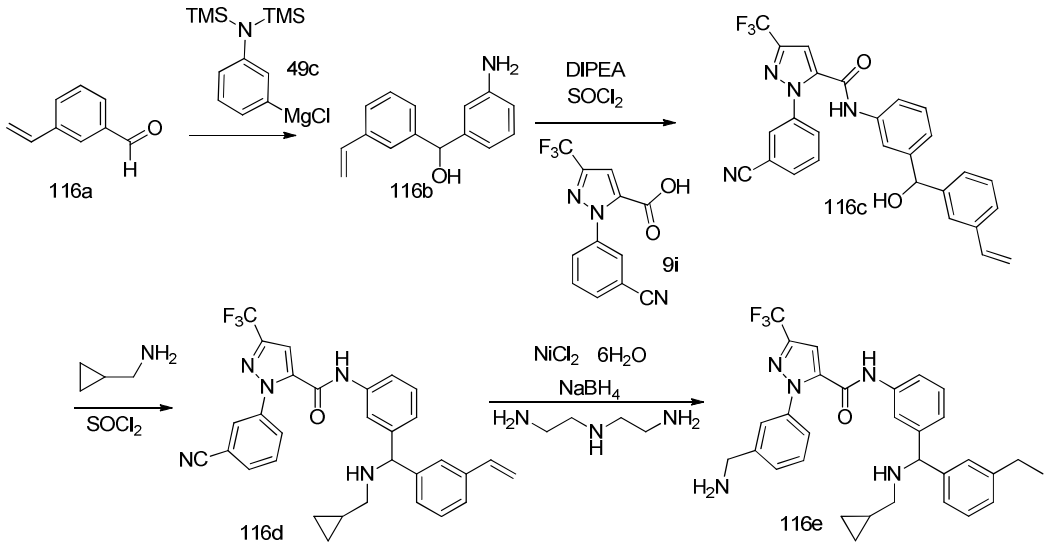
A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(amino(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115c**) (24 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (5 ml), se agregaron ácido ciclopropancarboxílico (5,07 µl, 0,064 mmol), trietilamina (0,024 ml, 0,170 mmol) y EDCI (16,27 mg, 0,085 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(ciclopropancarboxamido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115d**) (23 mg, 0,036 mmol, 86 % de rendimiento); MS (ES+) 656.4 (M+Na); (ES-) 632.3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropancarboxamido(fenil) metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**115e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-(ciclopropancarboxamido(fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**115d**) (21 mg, 0,033 mmol) en metanol (5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (0,033 ml, 0,133 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(ciclopropancarboxamido(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**115e**) (0,016 g, 0,030 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 9.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 3H), 7.52 (q, J = 2.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 0.68 (s, 2H), 0.66 (s, 2H); MS (ES+) 534.4 (M+1); (ES-) 532.3 (M-1).

Esquema 116



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116e**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-vinilfenil)metanol (**116b**)

A una solución agitada de 3-vinilbenzaldehído (**116a**) (1,32 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse.

El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)-(3-vinilfenil) metanol (**116b**) (1,2 g, 53,33% de rendimiento) como un aceite marrón rojizo, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,947 g, 6,924 mmol) en tolueno (50 ml) y 15 gotas de DMF, se agregó $SOCl_2$ (0,928 ml, 12,78 mmol) a 0 ^{0}C. La reacción se sometió a reflujo durante 3,5 h y se concentró para retirar el solvente volátil. El residuo obtenido se disolvió en DCM (50 ml), y se agregaron (3-amino-fenil)-(3-vinil-fenil)-metanol (**116b**) (1,2 g, 5,326 mmol), trietilamina (7,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 10 %-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener el producto {3-[hidroxi-(3-vinil-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**116c**) (2,1 g, 80,76 %) como un líquido

rojo-marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 17.6, 1.1 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.24 (dd, *J* = 11.0, 1.0 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116c**) (2,1 g, 4,299 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,598 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (5,6 ml, 64,485 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró

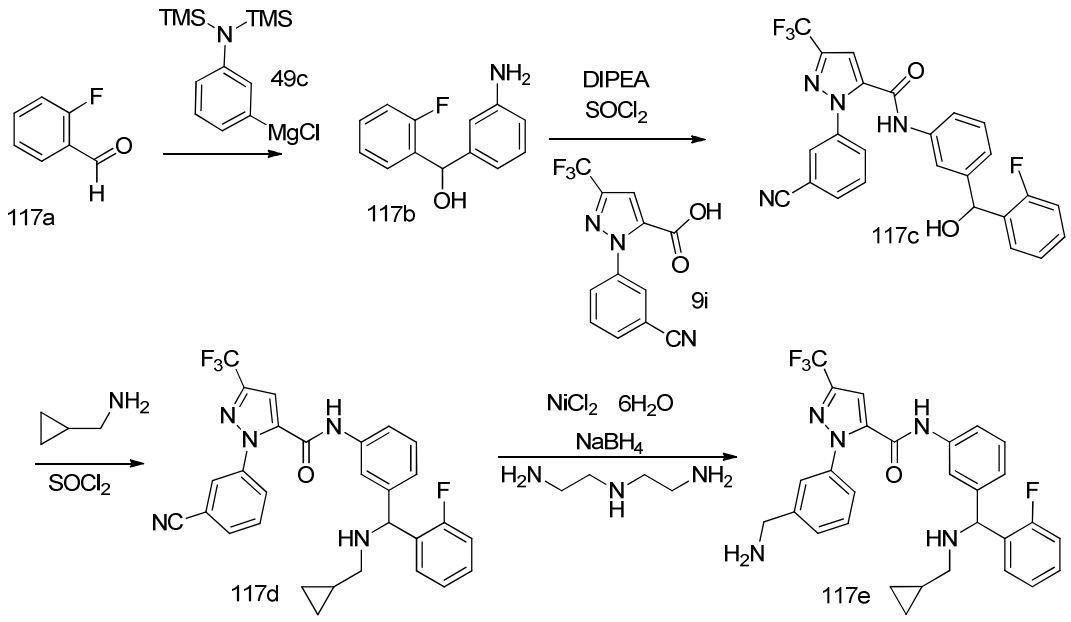
al vacío para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116d**) (4,9 g) como un líquido rojo-marrón pegajoso, que se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(3-vinilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116d**) (4,9 g, cruda, 8,986 mmol) en MeOH (50 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (2,67 g, 11,233 mmol), luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (2,03 g, 53,916 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (4,85 ml, 44,92 mmol), luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-etilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**116e**) (0,041 g; 1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 4H), 7.28 - 7.17 (m, 5H), 7.04 (q, J = 3.2, 2.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.56 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.29 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 - 0.86 (m, 1H), 0.46 - 0.35 (m, 2H), 0.06 (q, J = 4.9 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+) 548.3 (M+1); (ES-) 546.3 (M-1).

Esquema 117



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetilamino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**117e**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2-fluorofenil)metanol (**117b**)

A una solución agitada de 2-fluorobenzaldehído (**117a**) (1,32 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,5 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2-fluorofenil)metanol (**117b**) (1,8 g, 77,92 % de rendimiento) como un aceite rojo-marrón.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**117c**)

A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117b**) (3,02 g,

10,770 mmol) en tolueno (50 ml) y 15 gotas de DMF, se agregó $SOCl_2$ (2,365 g, 19,88 mmol) a 0 °C. La reacción se sometió a reflujo durante 3,5 h y se concentró para retirar el solvente volátil. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml), y se agregó (3-amino-fenil)-(2-fluoro-fenil)-metanol (**117b**) (1,8 g, 8,284 mmol), luego se agregó por goteo trietilamina (10,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (10 %-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener el producto {3-[(2-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117c**) (2,1 gm) como un sólido rojo-marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* = 8.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 3H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117d**)

A una solución de {3-[(2-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-

fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117c**) (2,1 g, 4,371 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,742 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (5,7 ml, 65,568 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117d**) (1,05 g, 45,06 % de rendimiento) como un líquido rojo-marrón pegajoso.

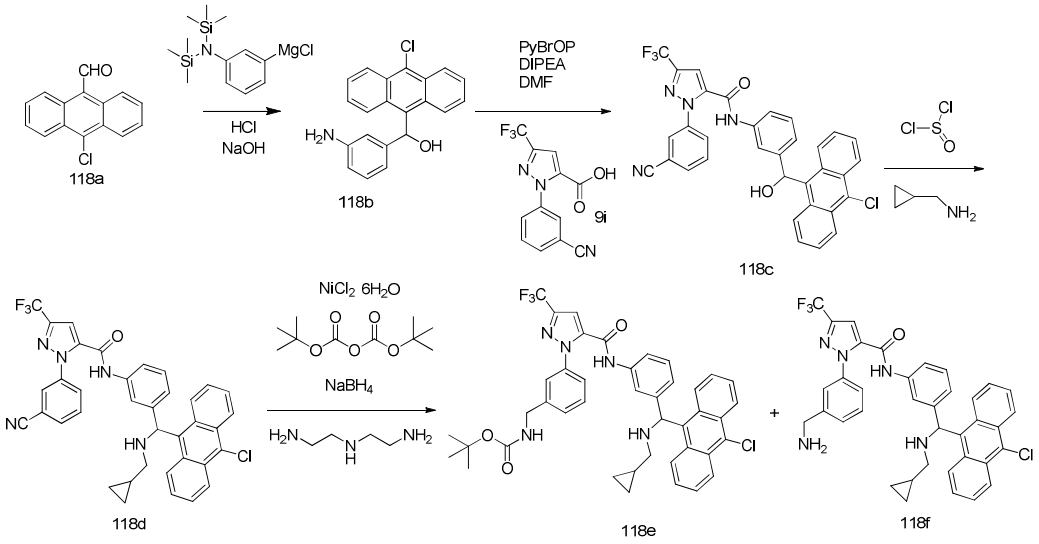
Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**117e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117d)** (1,05

g, 1,968 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,584 g, 2,46 mmol), luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,45 g, 11,808 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,06 ml, 9,84 mmol), luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**117e**) (0,29 g, 27,43 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.37 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.70 - 7.56 (m, 5H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 10.7, 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.34 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 0.48 - 0.35 (m, 2H), 0.12 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.79, -118.99; MS

(ES+) 538.3 (M+1); (ES-) 536.3 (M-1); análisis calculado para C30H30F3N5O2.2.75HCl: C, 54.61; H, 4.70; N, 10.98; encontrado: C, 54.63; H, 4.50; N, 11.17.

Esquema 118



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanol (**118b**)

A una solución agitada de 10-cloroantracen-9-carbaldehído (**118a**) (2 g, 8,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (2,95 g, 9,97 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (10,39 ml, 20,77 mmol), se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (12,46 ml, 24,93 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH4Cl saturado (50 ml), se

secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanol (**118b**) (2,375 g, 7,11 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.49 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.47 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 - 6.31 (m, 2H), 4.91 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.51 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 2H), 7.69 (ddd, *J* = 8.9, 6.5, 1.1 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H); MS (ES^-): MS (ES-) 332.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118c**)

A un matraz de 100 ml de un solo cuello que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,264 g, 4,49 mmol), (3-aminofenil)(10-cloroantracen-9-il)metanol (**118b**) (1,5 g, 4,49 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop,

2,51 g, 5,39 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (26,1 ml, 337 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,91 ml, 22,47 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (75 ml), se extrajo con cloroformo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118c**) (1,823 g, 68,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

MS (ES-) 595.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118d**)

A una solución de N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118c**) (1,685 g, 2,82 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo

(0,618 ml, 8,47 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,693 ml, 19,76 mmol), se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (4,84 ml, 56,5 mmol) y acetonitrilo (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 3/7, v/v) mostró que la reacción se había completado; la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118d**) (0,903 g, 1,389 mmol, 49,2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES+) 649.19 (M-1).

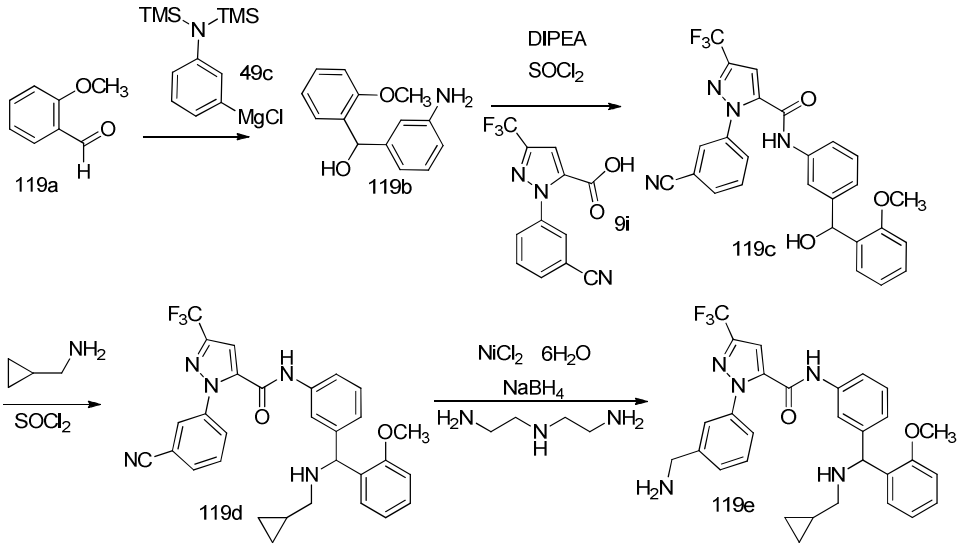
Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118f**)

A una solución agitada de N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118d**) (831 mg, 1,278 mmol) en metanol anhidro (20 ml), enfriada hasta 0 °C,

se agregaron dicarbonato de di-*ter*-butilo (0,837 g, 3,83 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,380 g, 1,598 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,283 g, 7,668 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C, en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,381 ml, 12,78 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de metanol/cloroformo)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**118e**) (0,463 g, 0,614 mmol, 48,0 % de rendimiento) como un sólido amarillo y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118f**) (0,143 g, 0,219 mmol, 17,10 % de rendimiento) que se aisló como una base libre. La base libre del compuesto **118f** se trató con HCl acuoso 12 N (7 eq, 0,13

ml) en 2 ml de IPA y se agitó durante 10 min, luego se trituró con éter, se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó a presión reducida durante 16 h para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((10-cloroantracen-9-il)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**118f**) (50 mg), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.83 - 8.57 (m, 3H), 8.40 (s, 3H), 8.20 (m, 1H), 7.79 (m, 4H), 7.66 - 7.45 (m, 6H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.09 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.21 - 1.07 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.33 - 0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.86; MS (ES+) 654.3 (M+1); (ES-) 652.3 (M-1); análisis calculado para $C_{37}H_{31}ClF_3N_5O \cdot 2.25HCl \cdot 2H_2O$: C, 57.55; H, 4.86; Cl, 14.92; N, 9.07; encontrado: C, 57.29; H, 4.96; Cl, 14.96; N, 8.87.

Esquema 119



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119e**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2-metoxifenil)metanol (**119b**)

A una solución agitada de 2-metoxibenzaldehído (**119a**) (1,36 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía

en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2-metoxifenil)metanol (**119b**) (0,8 g, 35 % de rendimiento) como un aceite rojo-marrón.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119c**)

A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**9i**) (1,275 g, 4,536 mmol) en tolueno (50 ml) y 15 gotas de DMF, se agregó $SOCl_2$ (0,618 ml, 12,78 mmol) a 0 ^{0}C. La reacción se sometió a reflujo durante 3,5 h y se concentró para retirar el solvente volátil. El residuo obtenido se disolvió en DCM (100 ml), se agregó (3-aminofenil)(2-metoxifenil)metanol (**119b**) (0,8 g, 3,5 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (4,8 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (10 %-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119c**) (1,8 g, 80,76 %) como un aceite rojo-marrón que se solidificó en reposo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.20 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (ddd, *J* =

8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**119d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119c**) (1,8 g, 3,655 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,87 g, 7,310 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,9 g, 54,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido (4,2 gm, crudo) de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**119d**) como un aceite marrón rojizo se

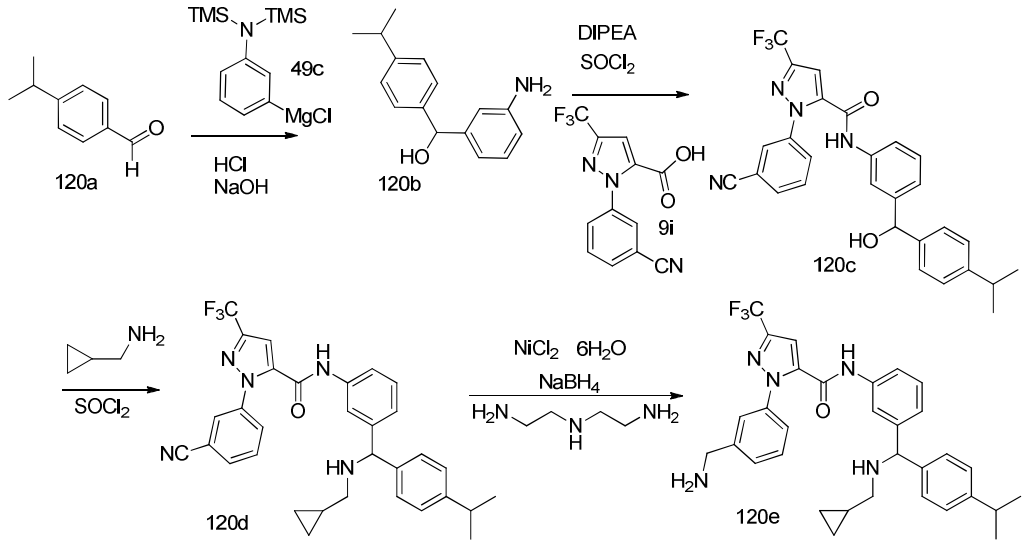
usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(2-fluoro-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**119d**) (4,2 gm, crudo) en MeOH (50 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (2,28 g, 9,628 mmol), luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,748 g, 46,212 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (4,85 ml, 44,92 mmol), luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119e**) (210 mg, 10

%) como un sólido blanco. El sólido se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener el producto que se disolvió en metanol, se agregaron 10 eq de HCL concentrado, y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**119e**) (10 mg) como una sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.49 (s, 3H), 7.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 3H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (ddd, J = 14.9, 7.9, 1.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 1.20 - 0.99 (m, 1H), 0.62 - 0.49 (m, 2H), 0.32 - 0.20 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+) 550.04 (M+1); (ES-) 548.3 (M-1).

Esquema 120



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120e**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(4-isopropilfenil)metanol (**120b**)

A una solución agitada de 4-isopropilbenzaldehído (**120a**) (1,48 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en

columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (4-aminofenil)(4-isopropilfenil)metanol (**120b**) (1,85 g, 81 % de rendimiento) como un líquido rojo-marrón pegajoso.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120c**)

A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**9i**) (2,726 g, 9,696 mmol) en tolueno (50 ml) y 15 gotas de DMF, se agregó $SOCl_2$ (2,129 g, 17,900 mmol) a 0 °C. La reacción se sometió a reflujo durante 3,5 h y se concentró para retirar el solvente volátil. El residuo obtenido se disolvió en DCM (100 ml), se agregó (3-aminofenil)(4-isopropilfenil)metanol (**120b**) (1,85 g, 7,46 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (7,2 ml) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (10 %-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120c**) (3,1 g, 82,44 %) como un líquido rojo-marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz,

1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 3H), 5.86 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.83 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120c**) (3,8 g, 7,53 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,89 ml, 12,288 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (8,0 ml, 92,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

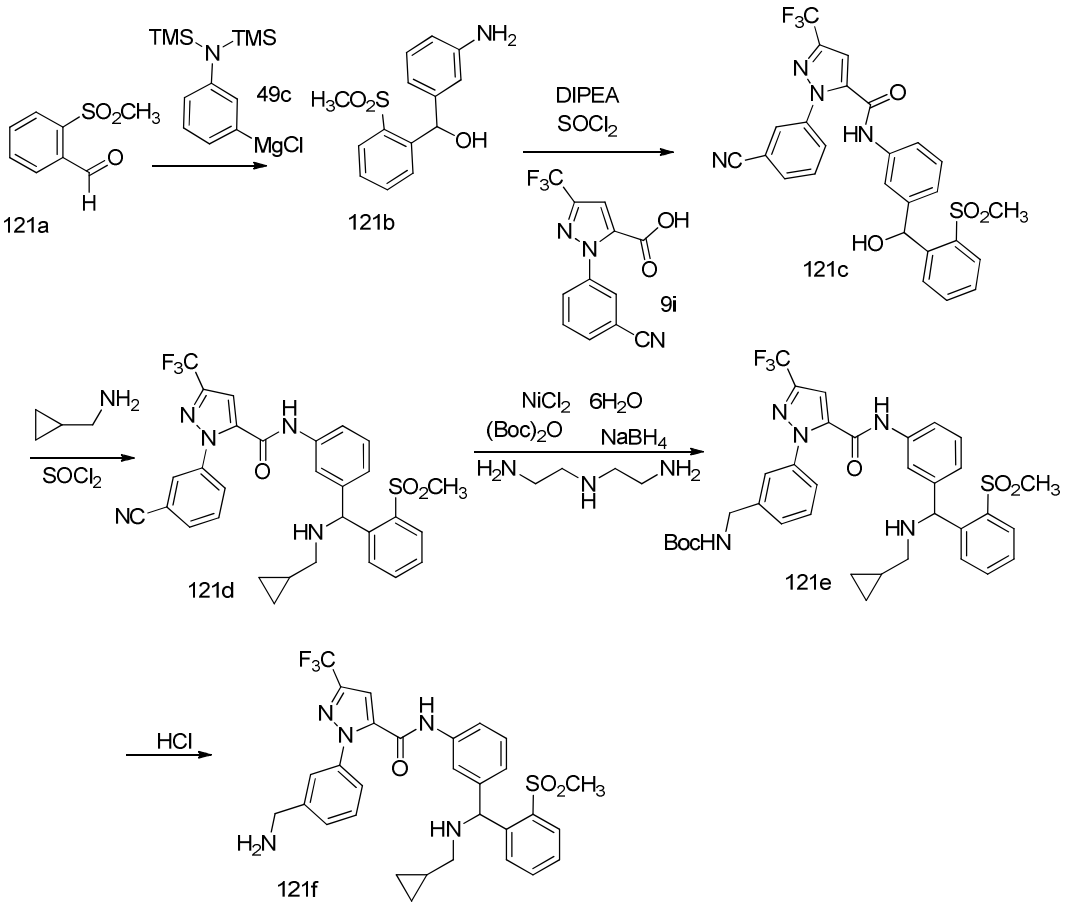
carboxamida (**120d**) (1,05 g, 30,64 % de rendimiento) como un líquido rojo-marrón pegajoso que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-isopropilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120d**) (1,05 g, 1,883 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,559 g, 2,353 mmol), luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,427 g, 11,298 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,2 ml, 11,83 mmol), luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener la base libre de 1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120e**) (168 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco. El sólido se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener el producto (**120e**) como una base libre, que se disolvió en metanol, se agregaron 10 eq de HCL concentrado, y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**120e**) (10 mg) como una sal de HCl; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.07 (s, 2H), 8.52 (s, 3H), 7.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.69 – 7.49 (m, 7H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.58 – 5.44 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.87 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.70 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.26 – 1.08 (m, 7H), 0.59 – 0.49 (m, 2H), 0.35 – 0.25 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 562.4 (M+1); (ES-) 560.4 (M-1); análisis calculado para $C_{32}H_{34}F_3N_5O \cdot 1.95HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 57.86; H, 5.99; Cl, 10.41; N, 10.54; encontrado: C, 58.01; H, 6.02; Cl, 10.03; N, 10.06.

Esquema 121



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2-(metilsulfonil)fenil)metanol (**121b**)

A una solución de 2-(metilsulfonil)benzaldehído (**121a**) (3,80 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (24,00 ml, 24,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (acuoso, 50 ml),

se agitó a RT durante 1 h, se neutralizó con NaOH (2 N, acuoso) a pH = ~ 8 y se extrajo acetato de etilo (2 x 80 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener (3-aminofenil)(2-(metilsulfonil)fenil)metanol (**121b**) (4,912 g, 89 %) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.47 (m, 3H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.48 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.13 (s, 3H); MS (ES+): 300.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121c**)

A una solución de (3-aminofenil)(2-(metilsulfonil)fenil)metanol (**121b**) (3,46 g, 12,48 mmol) en DMF (60 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (3,51 g, 12,48 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18,00 ml, 103 mmol), hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 5,93 g, 12,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con

acetato de etilo (240 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121c**) (5,302 g, 79 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.77 – 7.49 (m, 7H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94; MS (ES+): 563.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121c**) (3,407 g, 6,30 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,2 ml, 16,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (7,00 ml, 50,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (8,45 ml, 95 mmol) y se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó acetonitrilo (60 ml), se agitó a 70 °C durante 13 h, y a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con ciclopropilmetanamina adicional (5 ml, 55,92 mmol), se sometió a reflujo durante 14 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (240 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121d**) (976 mg, 26 %) como una goma marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.46 (m, 7H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 0.98-0.80 (m, 1H), 0.47 – 0.26 (m, 2H), 0.16 – -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94; MS (ES+): 594.3 (M+H).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**121e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121d**) (700 mg, 1,179 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (780 mg, 3,54 mmol), cloruro de níquel hexahidrato (0,3 mmol), y luego lentamente borohidruro de sodio (455 mg, 11,79 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,570 ml, 5,22 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (75 ml). La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1), luego cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)], para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**121e**) (368 mg, 45 %) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.66 – 7.16 (m, 13H),

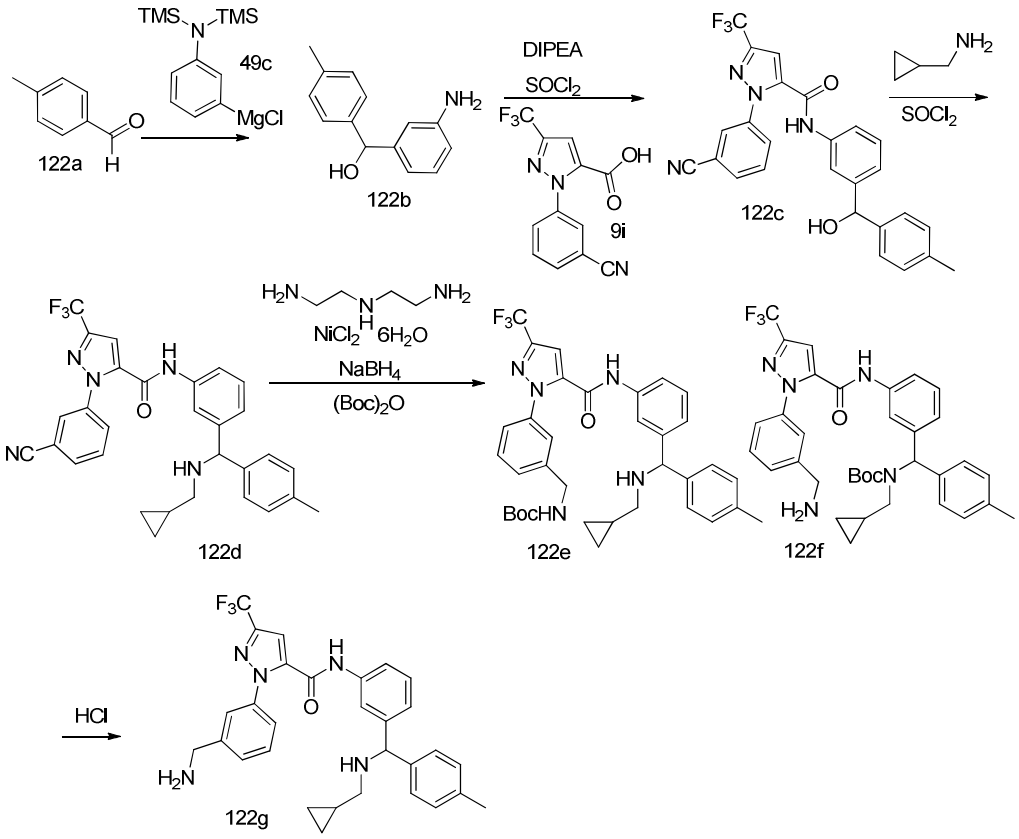
5.89 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.93 – 0.70 (m, 1H), 0.42-0.22 (m, 2H), 0.09 – -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.62; MS (ES+): 698.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**121e**) (0,344 g, 0,493 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (5,2 ml, 20,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121e**) como una base libre. El producto purificado **121e** se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,45 ml), luego se concentró hasta secarse para obtener 1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-(metilsulfonil)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**121e**) (224 mg, 68 %), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 3H), 7.66 – 7.53 (m, 3H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.02 – 2.64 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.33 (s, 2H); ^{1}H NMR (D2O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.13 – 7.39 (m, 13H), 6.59 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 1.15-0.95 (m, 1H), 0.67-0.50 (m, 2H), 0.37-0.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- *d6*) δ -60.77; MS (ES+): 598.3 (M+1); IR (pelet de KBr, cm^{-1}): 3433, 3015, 1672, 1612, 1553, 1246, 1149; análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_3S \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 50.99; H, 5.14; N, 9.91; encontrado: C, 50.86; H, 5.03; N, 9.73.

Esquema 122



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122g**)

Etapa 1: Preparación de (4-aminofenil)(p-tolil)metanol (**122b**)

A una solución agitada de 4-metilbenzaldehído (**122a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml), se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con

acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2-metoxifenil)metanol (**122b**) (1,5 g, 65 % de rendimiento) como un polvo gris.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122c**)

A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**9i**) (2,57 g, 9,142 mmol) en tolueno (50 ml) y 15 gotas de DMF, se agregó $SOCl_2$ (2,0 g, 16,879 mmol) a 0 °C. La reacción se sometió a reflujo durante 3,5 h y se concentró para retirar el solvente volátil. El residuo obtenido se disolvió en DCM (100 ml), se agregó (4-aminofenil)(2-metoxifenil)metanol (**122b**) (1,5 g, 7,033 mmol), y luego se agregó por goteo trietilamina (7,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash (10 %-70 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(p-

tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122c**) (1,8 g, 53,7 %) como un líquido marrón pegajoso.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122c**) (1,8 g, 3,777 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,6 ml, 7,555 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,9 ml, 56,669 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122d**) (1,1 g, 55 % de rendimiento) como un

líquido marrón pegajoso.

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**122e**) y ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(p-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**122f**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122d**) (1,1 g, 2,077 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,542 g, 2,284 mmol) y anhídrido de Boc (2,4ml, 10,385 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,94 g, 24,926 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,1 ml, 10,385 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash

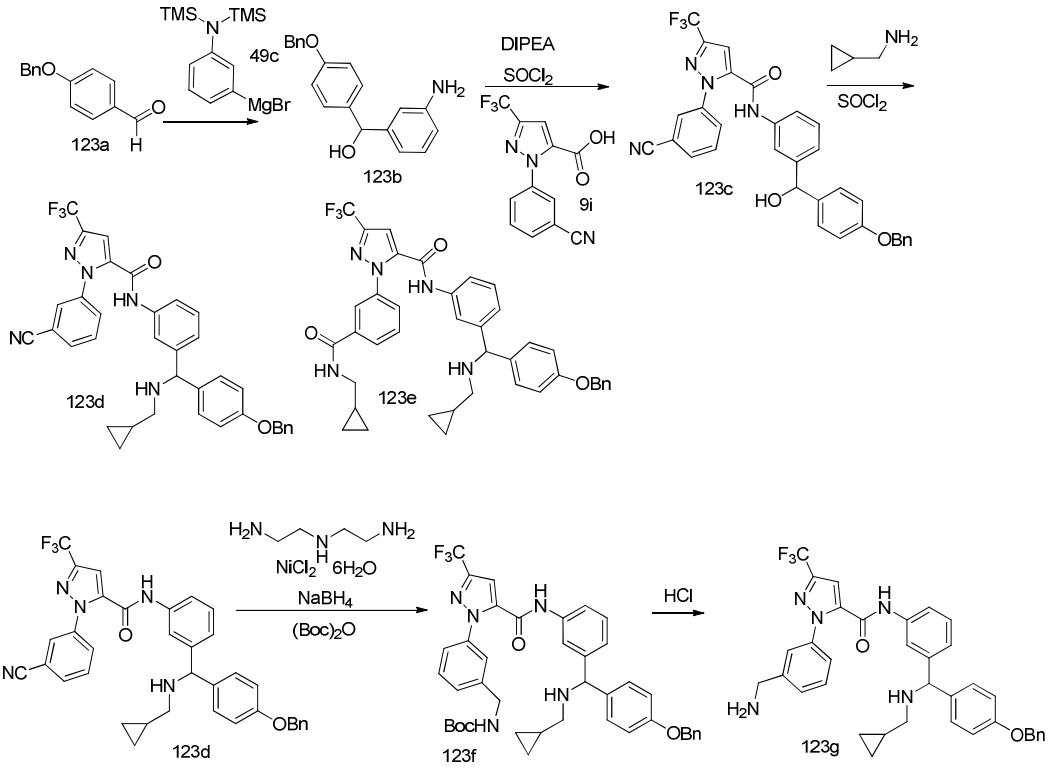
(24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(p-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (0,214 gm) (**122f**) (0,214 g) como un sólido blanco y ter-butil 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**122e**) (0,445 gm) como un sólido blanco.

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122g**)

Una solución de ter-butil 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**122e**) (0,445 g, 0,702 mmol) y ter-butil ((3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(p-tolil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**122f**) (0,214 g, 0,337 mmol) se disolvieron por separado en metanol (2,5 ml), y se agregó HCL concentrado (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo

compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-150 % de metanol en diclorometano para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(p-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**122g**) (0,2 g, 36,1 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.19 - 10.00 (m, 2H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.64 (dq, J = 7.8, 2.3 Hz, 3H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H), 0.60 - 0.49 (m, 2H), 0.30 (q, J = 3.2, 1.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.78; MS (ES+) 534.4 (M+1); 532.3 (M-1); análisis calculado para C30H30F3N5O·2.75HCl·3H2O: C, 52.38; H, 5.68; Cl, 14.17; N, 10.18: Encontrado: C, 52.64; H, 5.74; Cl, 13.95; N, 9.83.

Esquema 123



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123g**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**123b**)

A una solución agitada de 4-(benciloxi)benzaldehído (**123a**) (2,122 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (25,00 ml, 25,00 mmol), se agitó durante 6 h. La reacción se neutralizó con NaOH 2 N (15

ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**123b**) (2,691, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 3H), 6.55 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.97 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,73 g, 9,69 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**123b**) (2,691 g, 8,81 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,67 ml, 44,1 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,93 g, 10,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una

atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123c**) (2,309 g, 4,06 mmol, 46,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.21 (m, 9H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 5.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); MS (ES+) 591.3 (M+Na); (ES-) 567.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123d**)

A una solución de N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123c**) (2,309 g,

4,06 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,89 ml, 12,18 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,057 ml, 12,18 mmol)) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (7,04 ml, 81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener

1. N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123d**) (0,683 g, 1,099 mmol, 27,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.44 – 7.26 (m,

8H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.92 (dt, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.04 (td, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+) 622.4 (M+1); (ES-) 620.9 (M-1), 656.3 (M+Cl).

2. N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-(ciclopropilmetilcarbamoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123e**) (0,6 g, 0,865 mmol, 21,30 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 4H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 7H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.15 (dd, *J* = 6.9, 5.5 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.02 (tdd, *J* = 8.2, 6.0, 3.2 Hz, 1H), 0.96 – 0.81 (m, 1H), 0.48 – 0.30 (m, 4H), 0.27 – 0.16 (m, 2H), 0.09 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+) 694.4 (M+1); (ES-) 692.2 (M-1); análisis calculado para $C_{40}H_{38}F_3N_5O_3.0.5H_2O$: C, 68.36; H, 5.59; F, 8.11; N, 9.97; encontrado: C, 68.37; H, 5.55; F, 7.64; N, 9.87.

Etapa 4 Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**123f**)

A una solución de N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123d**) (0,68 g, 1,094 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (0,716g, 3,28 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,286 g, 1,203 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,317 g, 8,20 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,358 ml, 3,28 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo nuevamente con diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((4-

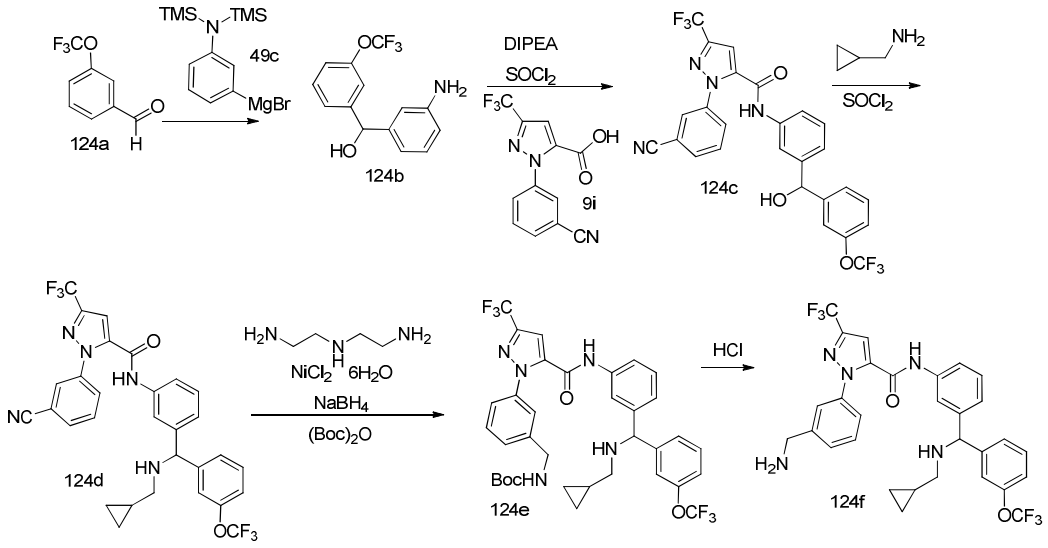
(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**123f**) (0,304 g, 0,419 mmol, 38,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.00 – 0.83 (m, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.09 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 726.4 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**123f**) (0,32 g, 0,441 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,919 ml, 11,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-

(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123g**) (0,228 g, 0,364 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 4.2, 2.3 Hz, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.14 (m, 10H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.27 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.98 - 0.82 (m, 1H), 0.43 - 0.32 (m, 2H), 0.04 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76; MS (ES+) 626.4 (M+1); (ES-) 660.3 (M-1); análisis calculado para $C_{36}H_{34}F_3N_5O_2 \cdot 2H_2O$: C, 65.34; H, 5.79; N, 10.58; encontrado: C, 65.39; H, 5.55; N, 10.50.

Esquema 124



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi) fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**124f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanol (**124b**)

A una solución agitada de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (**124a**) (1,9 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno (25,00 ml, 25,00 mmol), se agitó durante 6 h. La reacción se neutralizó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (3-aminofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanol (**124b**) (1,5 g, 53 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.18 (ddt, *J* = 7.9, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.58; MS (ES+)

284.2 (M+1), 306.2 (M+Na); (ES-) 282.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,495 g, 5,32 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron (3-aminofenil)(3-(trifluorometoxi)fenil)metanol (**124b**) (1,369 g, 4,83 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,21 ml, 24,17 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 2,70 g, 5,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124c**) (2,081 g, 3,81 mmol, 79 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; $_1$H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt,

J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.18 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.62, -60.98; MS (ES+) 569.2 (M+Na); (ES-) 545.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**124d**)

A una solución de1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124c**) (0,44 g, 0,734 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (0,481 g, 2,202 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,192 g, 0,807 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,212 g, 5,50 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,240 ml, 2,202 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase

acuosa se separó y se extrajo nuevamente con diclorometano (60 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**124d**) (0,304 g, 0,432 mmol, 58,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 6H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.39 – 2.16 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.99 – 0.83 (m, 1H), 0.43 – 0.30 (m, 2H), 0.09 – -0.01 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.60, -60.80; MS (ES+) 704.4 (M+1), 727.5 (M+Na), (ES-) 703.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(3-

(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124d**) (0,769 g, 1,407 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,308 ml, 4,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (0,366 ml, 4,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (2,441 ml, 28,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124e**) (0,449 g, 0,749 mmol, 53,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.66 (m, 3H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 3H), 7.32

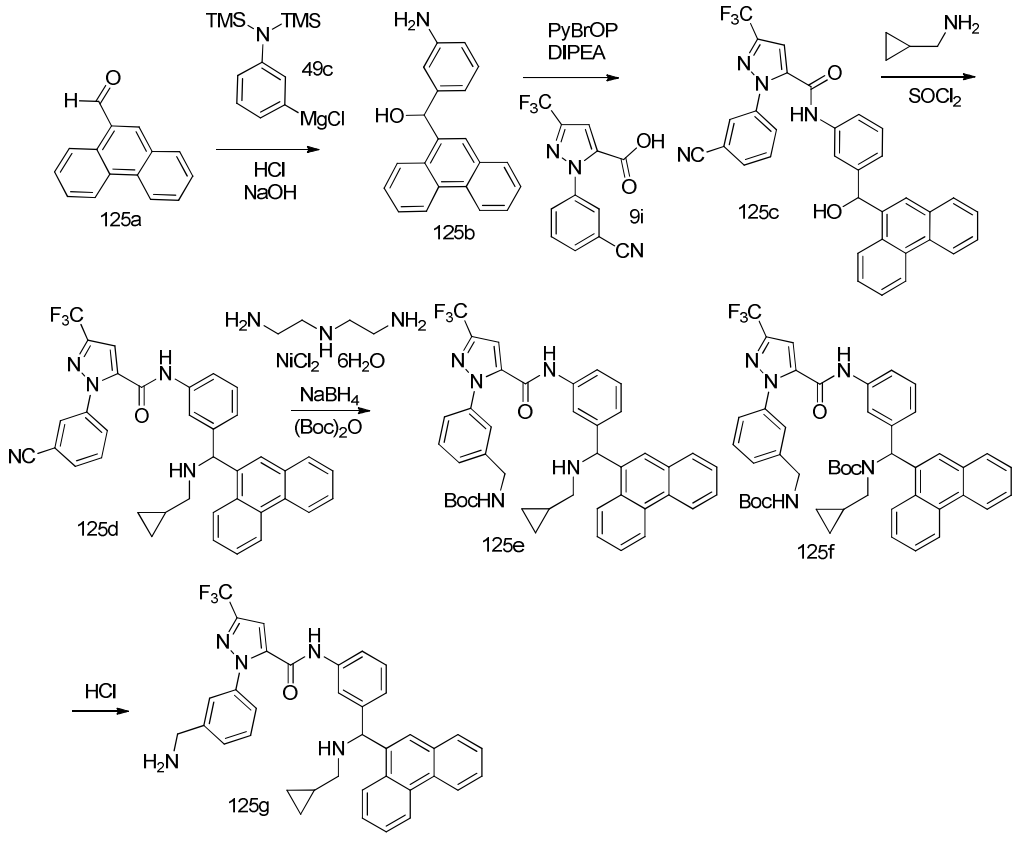
– 7.14 (m, 3H), 4.90 (s, 1H), 2.38 – 2.15 (m, 3H), 1.00 – 0.80 (m, 1H), 0.44 – 0.32 (m, 2H), 0.08 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56.60, -60.96; MS (ES+) 600.3 (M+1); (ES-) 634.1 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi) fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il) bencilcarbamato (**124e**) (0,194 g, 0,276 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,574 ml, 6,89 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-(trifluorometoxi)fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**124f**) (0,05 g, 0,083 mmol, 30,0 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.49 (s, 3H), 7.79 - 7.68 (m, 3H), 7.66 - 7.44 (m, 6H), 7.29 (dd, J = 25.9, 7.6 Hz, 3H), 5.13 (s,

1H), 4.12 (s, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 0.98 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 0.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.26 - 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.61, -60.79; MS (ES+) 604.3 (M+1); (ES-) 602.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{27}F_6N_5O_2 \cdot 1.25HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 54.75; H, 4.48; Cl, 6.73; N, 10.64; encontrado: C, 54.61; H, 4.51; Cl, 6.81; N, 10.50.

Esquema 125



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenantren-9-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**125g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-fenantren-9-il-

metanol (**125b**)

A una solución agitada de fenantren-9-carbaldehído (**125a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-fenantren-9-il-metanol (**125b**) (2,5 g, 83,5 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (ddd, J = 9.3, 7.3, 2.3 Hz, 2H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.74 – 7.58 (m, 3H), 7.52 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.39 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de [3-(hidroxi-fenantren-9-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-

pirazol-3-carboxílico (**125c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,348 g, 8,35 mmol) en DMF (45 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-fenantren-9-il-metanol (**125b**) (2,5 g, 8,35 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,0 ml, 66,8 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,89 g, 8,350 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener [3-(hidroxi-fenantren-9-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125c**) (2,1 g, 44,77 % de rendimiento) como un líquido marrón rojizo pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.92 – 8.76 (m, 2H), 8.15 – 8.00 (m, 4H), 7.98 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125d**)

A una solución de [3-(hidroxi-fenantren-9-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125c**) (2,0 g, 3,56 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,85 g, 7,11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,79 g, 53,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125d**) (1,22 g, 55,66 %) como un sólido pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.81 – 8.74 (m, 1H), 8.74 – 8.68 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90

(ddt, *J* = 7.7, 6.7, 1.6 Hz, 2H), 7.77 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 3H), 7.51 (dt, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 3H), 7.28 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 – 0.87 (m, 1H), 0.42 – 0.26 (m, 2H), 0.09 – -0.08 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**125e**) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**125f**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125d**) (1,2 g, 1,95 mmol) en MeOH (24 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,556 g, 2,338 mmol) y anhídrido de Boc (1,3 ml, 5,847 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,44 g, 11,694 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,5 ml, 4,872 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se

disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener

1. ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**125e**) (0,3 g, 18,79 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 4H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.30 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (dt, *J* = 27.1, 7.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 18H), 0.86 – 0.70 (m, 1H), 0.01 – -0.06 (m, 2H), -0.15 – -0.33 (m, 2H).
2. ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**125f**) (0,62 g, 38,82 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.80 – 8.74

(m, 1H), 8.74 – 8.65 (m, 1H), 8.25 – 8.15 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (dt, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.15 (m, 7H), 5.53 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.00 – 0.86 (m, 1H), 0.40 – 0.25 (m, 2H), -0.01 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 2H).

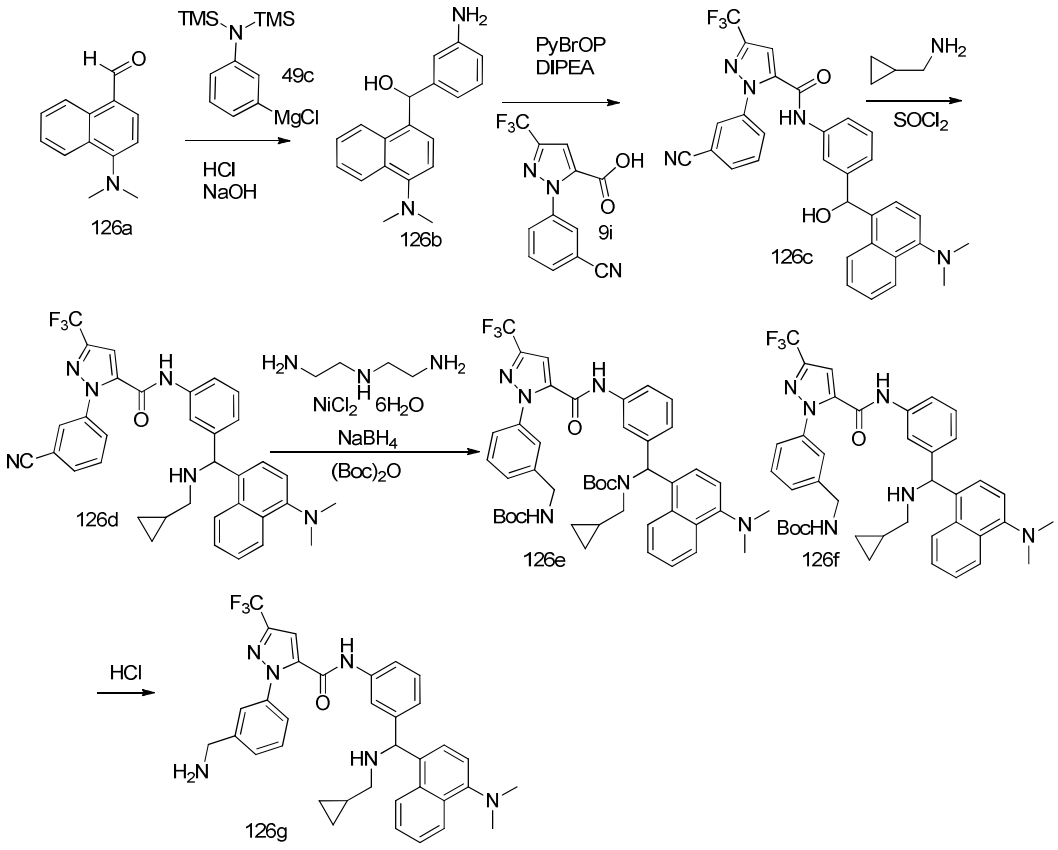
Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125g**)

Una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**125e**) (0,250 g, 0,35 mmol) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-fenantren-9-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**125f**) (0,5 g, 0,695 mmol) se disolvieron por separado en metanol (10 ml), y se agregó HCL concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante

cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener la base libre de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenantren-9-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125g**) (0,3 g, 46 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.98 – 8.90 (m, 1H), 8.89 – 8.83 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.24 – 8.15 (m, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 – 7.57 (m, 10H), 7.46 (ddt, *J* = 17.2, 15.4, 7.8 Hz, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.12 – 2.74 (m, 2H), 1.31 – 1.13 (m, 1H), 0.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 0.31 (d, *J* = 26.4 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8.96 – 8.90 (m, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.86 – 7.55 (m, 12H), 7.54 – 7.42 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.13 – 2.76 (m, 2H), 1.26 – 1.16 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.31 (d, *J* = 25.2 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81; MS (ES+) 620.4 (M+1); (ES-) 654.3 (M+Cl). La base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenantren-9-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**125g**) (250 mg) anterior se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) y se convirtió en clorhidrato disolviendo el

producto obtenido en metanol (5 ml) y tratándolo con 10 equivalentes de HCl concentrado. La solución obtenida se concentró al vacío hasta secarse, se secó al vacío para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**125 g**) (70 mg, 99 %), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.39 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.93 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.90 - 8.81 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.21 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 9H), 7.56 - 7.37 (m, 3H), 6.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 2.84 (td, J = 9.5, 8.9, 4.2 Hz, 1H), 1.26 (ddd, J = 12.6, 6.2, 3.6 Hz, 1H), 0.57 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 0.43 - 0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS (ES+) 620.4 (M+1); (ES-) 618.4 (M-1); análisis calculado para $C_{37}H_{32}F_3N_5O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 60.99; H, 5.26; Cl, 9.73; N, 9.61; encontrado: C, 60.82; H, 5.24; Cl, 9.92; N, 9.66.

Esquema 126



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-(dimetilamino)naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**126g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metanol (**126b**)

A una solución agitada de 4-dimetilamino-naftalen-1-carbaldehído (**126a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,5

ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y se basificó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metanol (**126b**) (1,9 g, 65 %) como un aceite marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 – 8.11 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (dqd, *J* = 10.0, 6.7, 1.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 6.40 – 6.32 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.78 (s, 6H).

Etapa 2: Preparación de {3-[(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-hidroxi-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,9 g, 6,756 mmol) en DMF (22 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metanol (**126b**) (1,9 g 6,756 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,98 g, 54,048 mmol)

y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,065 g, 6,756 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 39 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 300 ml), salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener {3-[hidroxi-(4-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126c**) (0,7 g,) como un líquido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.95 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (dddd, *J* = 17.3, 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 6H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126d**)

A una solución de {3-[(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-hidroxi-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126c**) (0,7 g, 1,260 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,299 g, 2,520 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (30 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (1,34 g, 18,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126d**) (0,4 g) como un líquido marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.24

– 7.14 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.00 – 0.82 (m, 1H), 0.32 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 0.07 – -0.08 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**126f**) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**126e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126d**) (0,4 g, 0,656 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,195 g, 0,821 mmol) y anhídrido de Boc (0,429 g, 1,968 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,148 g, 3,936 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,270 ml, 2,624 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml).

Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de cloroformo/metanol) para obtener ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**126f**) (0,170 g, 32 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.25 (dt, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 5H), 7.44 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 1.48 – 1.35 (bs, 18H), 0.34 (m, 1H), -0.00 (m, 1H), -0.27 (m, 2H), -0.87 (m, 1H)} y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**126e**) (0,140 g, 30 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.31 – 8.05 (m, 2H), 7.66 – 7.13 (m, 12H), 7.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (dt, *J* = 35.7, 8.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 – 0.84 (m, 1H), 0.40 – 0.27 (m, 2H), 0.05 – -0.07 (m, 3H).

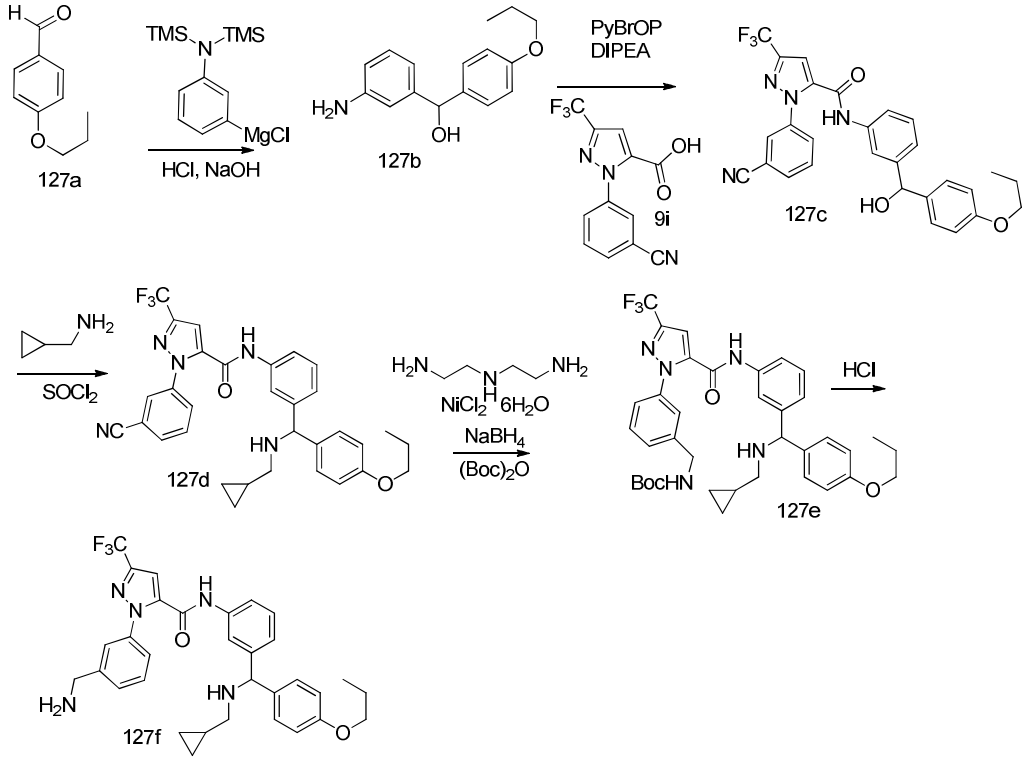
Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126g**)

Una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**126f**) (0,160 g, 0,197 mmol) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**126e**) (0,13 g, 0,182 mmol) se disolvieron por separado en metanol (2,5 ml), y se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-150 % de metanol en diclorometano para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-

carboxílico (**126g**) (0,135 g, 28 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.68 (s, 3H), 8.26 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 5H), 7.63 - 7.35 (m, 6H), 6.50 - 6.25 (m, 1H), 4.10 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 8H), 1.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.62 - 0.48 (m, 2H), 0.30 (qd, J = 9.4, 4.2 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.37 - 8.30 (m, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.38 (m, 12H), 6.38 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.00 - 2.76 (m, 8H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 0.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.42 - 0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.77; MS (ES+) 613.3 (M+1), 635.3 (M+Na); (ES-) 647.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{35}H_{35}F_3N_6O \cdot 3HCl \cdot 12H_2O \cdot 6.5$ NaCl: C, 31.89; H, 4.74; Cl, 25.55; N, 6.38; encontrado: C, 32.28; H, 4.39; Cl, 25.46; N, 6.10. {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126g**) (170 mg) anterior se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) y se convirtió en sal de clorhidrato disolviendo el producto obtenido en metanol (5 ml) y tratándolo con 10 equivalentes de HCl concentrado. La solución obtenida se concentró al vacío hasta secarse, se secó al vacío para obtener {3-[(ciclopropilmetil-

amino)-(4-dimetilamino-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**126g**) (70 mg, 99 %), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.31 – 8.17 (m, 2H), 7.94 – 7.84 (m, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 6H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.43 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 1H), 0.65 – 0.47 (m, 2H), 0.41 – 0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES-) 647.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{35}H_{35}F_3N_6O \cdot 2.75HCl \cdot 3H_2O$: C, 54.81; H, 5.75; Cl, 12.71; N, 10.96: Encontrado: C, 55.22; H, 5.78; Cl, 12.77; N, 10.28.

Esquema 127



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-propoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**127f**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-(4-propoxi-fenil)-metanol (**127b**)

A una solución agitada de 4-propoxi-benzaldehído (**127a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se

combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-(4-propoxi-fenil)-metanol (**127b**) (2,0 g, 77,72 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 2H), 6.55 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.48 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.86 (td, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de {3-[hidroxi-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,16 g, 7,69 mmol) en DMF (40 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-(4-propoxi-fenil)-metanol (**127b**) (1,80 g, 6,99 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9,8 ml, 55,96 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,59 g, 7,69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h en una

atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener {3-[hidroxi-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127c**) (2,0 g, 55 %) como un líquido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.21 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.06 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.75 (h, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127d**)

A una solución de {3-[hidroxi-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127c**) (2,0 g, 3,84 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,914 g, 7,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (5,0 g, 57,636 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127d**) (1,14 g, 51,76 %) como un líquido pálido pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.53 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 – 0.74 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-

fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**127e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127d**) (1,0 g, 1,74 mmol) en MeOH (24 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,49 g, 2,09 mmol) y anhídrido de Boc (1,2 ml, 5,23 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,395 g, 10,46 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,5 ml, 4,36 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo/n-hexano) para obtener ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**127e**) (0,5 g, 42,40 %) como un sólido blanco; ^{1}H

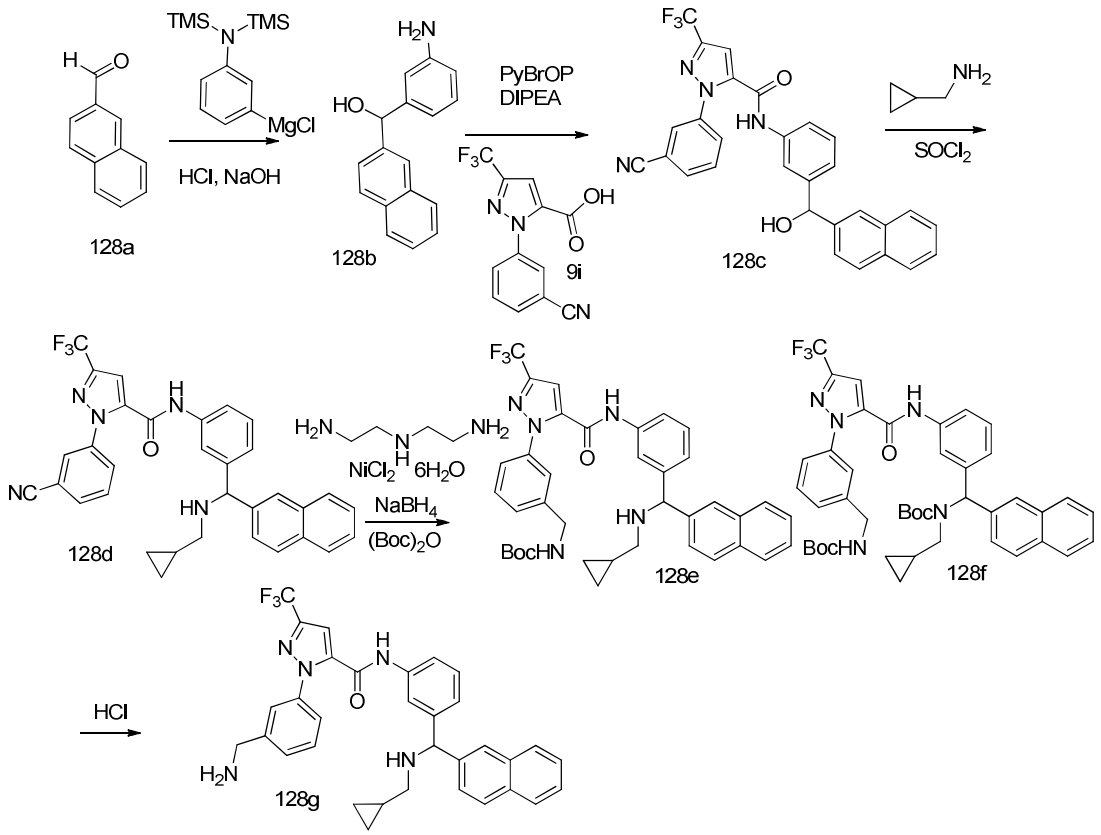
NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.64 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.74 (m, 1H), 0.39 – 0.27 (m, 2H), 0.00 (dd, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 2H).

Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127f**)

Una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**127e**) (0,500 g, 0,74 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(4-propoxi-fenil)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-

fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**127f**) (120 mg, 20,87 %) como un polvo blanco pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.96 (s, 2H), 8.47 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (dtt, *J* = 17.6, 6.3, 3.9 Hz, 7H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.64 – 5.37 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.7, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (q, *J* = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 1.70 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.20 – 1.05 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.60 – 0.48 (m, 2H), 0.30 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.41 (m, 8H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (dd, *J* = 7.1, 3.4 Hz, 2H), 1.70 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.09 (q, *J* = 6.8, 6.1 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.64 – 0.50 (m, 2H), 0.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES+) 578.4 (M+1); (ES-) 612.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{32}H_{34}F_3N_5O_2 \cdot 2.75HCl \cdot 5.5H_2O$: C, 49.47; H, 6.19; Cl, 12.55; N, 9.01; encontrado: C, 49.44; H, 5.81; Cl, 12.47; N, 8.83.

Esquema 128



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(naftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**128g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-naftalen-2-il-metanol (**128b**)

A una solución agitada de naftalen-2-carbaldehído (**128a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de

reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-naftalen-2-il-metanol (**128b**) (2,4 g, 96,27 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 3H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.58 – 6.48 (m, 2H), 6.33 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de [3-(hidroxi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,4 g, 8,54 mmol) en DMF (48 ml), se agregaron 3-amino-fenil)-naftalen-2-il-metanol (**128b**) (2,12 g, 8,535 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,8 g, 68,24 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP; 3,97 g, 8,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una

atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener [3-(hidroxi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128c**) (2,6 g, 59,4 % de rendimiento) como un líquido marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H)

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128d**)

A una solución de [3-(hidroxi-naftalen-2-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128c**) (2,6 g, 5,07 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,2 g, 10,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante

4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (5,41 g, 76,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128d**) (0,90 g, 31,39 %) como un líquido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.85 – 7.73 (m, 4H), 7.69 – 7.62 (m, 3H), 7.45 (dddd, J = 19.3, 9.5, 5.3, 2.4 Hz, 4H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 1H), 0.38 – 0.24 (m, 2H), -0.01 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**128e**) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-

amino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**128f**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128d**) (0,90 g, 1,59 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,47 g, 1,99 mmol) y anhídrido de Boc (1,04 g, 4,77 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,36 g, 9,55 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,7 ml, 6,36 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener

1. Ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**128e**)

(0,42 g, 34,31 %) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 1.15 (s, 18H), 0.45 (s, 1H), 0.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), -0.32 (s, 2H).

2. Ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**128f**) (0,26 g, 24,42 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 6H), 7.34 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 9H), 0.99 – 0.79 (m, 1H), 0.41 – 0.26 (m, 2H), -0.01 (q, *J* = 4.9 Hz, 2H)

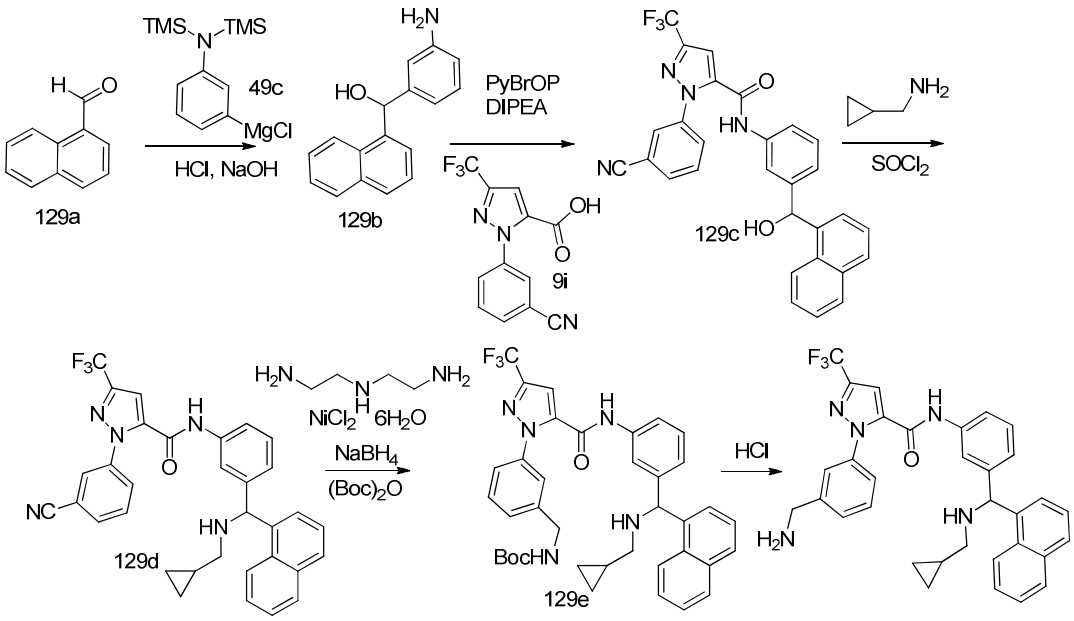
Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128g**)

Una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-

carbámico (**128e**) (0,42 g, 0,55 mmol) y ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-naftalen-2-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**128g**) (0,26 g, 0,39 mmol) se disolvieron por separado en metanol (10 ml), y se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-2-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**128g**) (0,6 g, 95,42 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 10.14 (s, 2H), 8.41 (s, 3H), 8.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 3H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.42 (m, 10H), 5.77 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.18 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 1H), 0.66 – 0.50 (m, 2H), 0.38 – 0.22 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80; MS

(ES+) 570.3 (M+1); (ES-) 604.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{33}H_{30}F_3N_5O \cdot 2.05HCl \cdot 2H_2O$: C, 58.25; H, 5.34; Cl, 10.68; N, 10.29; encontrado: C, 58.14; H, 5.58; Cl, 11.02; N, 9.90.

Esquema 129



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**129f**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-naftalen-1-il-metanol (**129b**)

A una solución agitada de naftalen-1-carbaldehído (**129a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,0 ml, 12,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de

HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-naftalen-1-il-metanol (**129b**) (2,45 g, 98,27 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.63 – 6.49 (m, 2H), 6.38 (ddd, *J* = 7.9, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de [3-(hidroxi-naftalen-1-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,47 g, 8,8 mmol) en DMF (40 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-naftalen-1-il-metanol (**129b**) (2,0 g, 8,8 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (12,26 ml, 70,42 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP,

4,1 g, 8,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener [3-(hidroxi-naftalen-1-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129c**) (1,0 g, 22,17 %) como un líquido marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.17 – 8.08 (m, 2H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.82 (m, 3H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 5H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.34 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129d**)

A una solución de [3-(hidroxi-naftalen-1-il-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129c**) (1,0 g, 1,95 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,28ml, 3,902 mmol) y se agitó a temperatura ambiente

durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (2,053 g, 29,265 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129d**) (0,60 g, 54,40 %) como un líquido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.94 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.78 – 7.56 (m, 5H), 7.55 – 7.40 (m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 2.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.02 – 0.87 (m, 1H), 0.44 – 0.24 (m, 2H), 0.11 – -0.07 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butiléster del ácido [(3-{[2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-fenil)-naftalen-1-il-metil]-ciclopropilmetil-carbámico (**129e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-

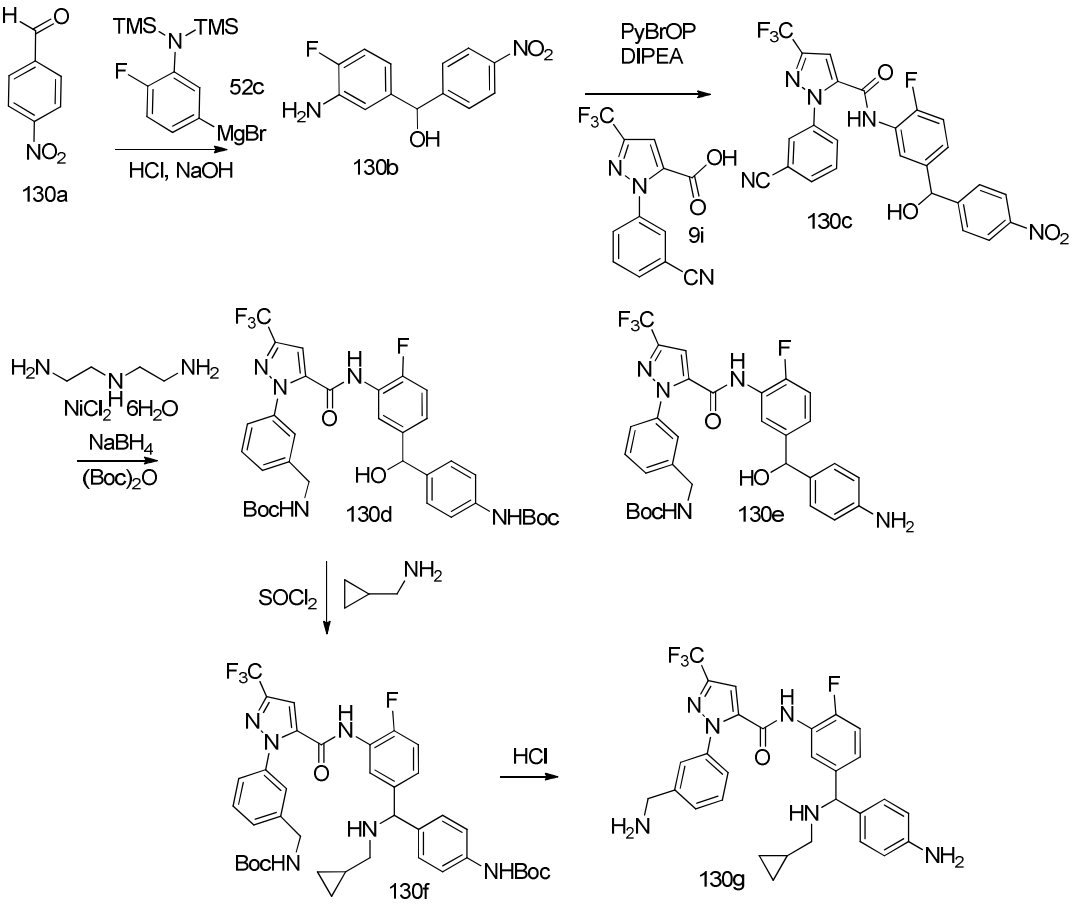
1-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129d**) (0,60 g, 1,04 mmol) en MeOH (12 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,29 g, 1,24 mmol) y anhídrido de Boc (0,713 g, 3,11 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,23 g, 6,21 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,28 ml, 2,59 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**129e**) (0,24 g, 34,46 %)

Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129f**)

A una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenilcarbamoil}-3-trifluorometil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**129e**) (0,240 g, 0,358 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener la base libre de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-naftalen-1-il-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**129f**) (0,08 g, 39,28 %) como un sólido de color crema claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.46 (s, 3H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.47 (m, 13H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.74 (m, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 0.55 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 2H), 0.39 - 0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+) 570.3 (M+1); (ES-) 604.3 (M+Cl); 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(**129f**) (0,28 g, 0,492 mmol) anterior se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) y se convirtió en sal de clorhidrato disolviendo el producto obtenido en metanol (5 ml) y tratándolo con 10 equivalentes de HCl concentrado. La solución obtenida se concentró al vacío hasta secarse, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(naftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**129f**) clorhidrato como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.10 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 4H), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 7.91 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 7H), 7.61 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.97 – 2.68 (m, 3H), 1.30 – 1.17 (m, 1H), 0.55 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 2H), 0.41 – 0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 570.3 (M+1); (ES-) 604.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{33}H_{30}F_3N_5O \cdot 2HCl \cdot 2.25H_2O$: C, 58.02; H, 5.39; Cl, 10.38; N, 10.25; encontrado; C, 57.93; H, 5.30; Cl, 10.28; N, 10.01.

Esquema 130



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanol (**130b**)

A una solución agitada de 4-nitrobenzaldehído (**130a**) (1,813 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriada hasta 0 °C, se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (18,00 ml, 18,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó

con ácido clorhídrico (10 ml, 2 N) y se agitó durante 30 min. La reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanol (**130b**) (1,71 g, 6,52 mmol, 54,3 % de rendimiento) como un aceite; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H, D_2O intercambiable). MS (ES-) 261.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,011 g, 7,15 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(4-nitrofenil)metanol (**130b**) (1,705 g, 6,50 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,66 ml, 32,5 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 3,64 g, 7,80 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130c**) (2,081 g, 3,96 mmol, 60,9 % de rendimiento) como un semisólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 2H), 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98, -122.64; MS (ES+) 548.2 (M+Na); (ES-) 524.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-((4-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130d**)

Una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**130c**) (2,119 g, 4,03 mmol) en MeOH (60 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (3,56 g, 16,13 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,516 g, 2,170 mmol), y luego se agregó lentamente en porciones borohidruro de sodio (1,557 g, 40,3 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,995 ml, 18,28 mmol) y se agitó durante 30 min. La reacción se concentró hasta secarse. El residuo se diluyó con agua (200 ml). El sólido separado se recolectó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((5-((4-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130d**) (0,815 g, 1,165 mmol, 28,9 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+) 722.4 (M+Na), (ES-) 698.3 (M-1) y ter-butil 3-(5-(5-((4-aminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130e**) (0,35 g, 0,584 mmol, 14,47 % de rendimiento) como una espuma incolora; MS (ES+) 622.3 (M+Na), (ES-) 598.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-((4-terbutoxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-

2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130f**)

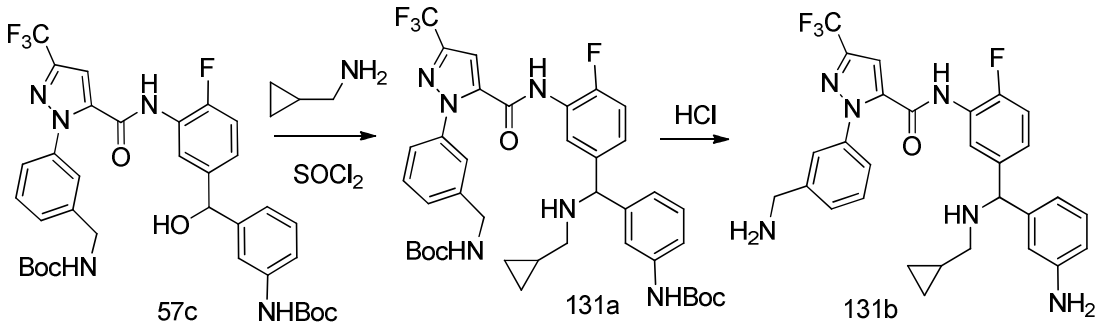
A una solución de 3-(5-((5-((4-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130d**) (0,798 g, 1,141 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,178 ml, 2,435 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se trató con trietilamina (1,7 ml, 12,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con ciclopropilmetanamina (2,084 ml, 24,32 mmol) y se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, y luego se agregó acetonitrilo (25,00 ml) y se agitó a reflujo durante 16 h. La reacción se concentró hasta secarse, se trató con cloroformo (240 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en $MgSO_4$, luego se filtró y se concentró. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de metanol en cloroformo) para obtener ter-butil 3-(5-((5-((4-terbutoxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**130f**) (297 mg, 0,395 mmol, 34,6 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES+) 753.5 (M+1), (ES-) 751.3(M-1)

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-((4-terbutoxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato obtenido (**130f**) (290 mg, 0,385 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico (1,170 ml, 38,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó en una bomba de vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0- 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener el compuesto de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130g**) (60 mg, 0,109 mmol, 28,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. A una solución agitada de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**130g**) (60 mg, 0,109 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,045 ml, 0,543 mmol), y se concentró para retirar el exceso de solventes y se secó al vacío para

obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida **130g** (67,5 mg, 0,108 mmol, 99 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.85 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.28 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.54 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.93 (dd, J = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 5H), 7.65 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.71 - 5.58 (m, 1H), 4.12 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.17 (ddt, J = 12.8, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 0.59 - 0.50 (m, 2H), 0.31 (td, J = 5.8, 4.2 Hz, 2H).

Esquema 131



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**131b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-

fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**131a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-((3-terbutiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**57c**) (0,582 g, 0,832 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,130 ml, 1,776 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se trató con trietilamina (0,771 ml, 5,53 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. . La reacción se trató con ciclopropilmetanamina (1,520 ml, 17,73 mmol) y se concentró al vacío para retirar la mayor parte de diclorometano, luego se agregó acetonitrilo (20,00 ml) y se agitó a reflujo durante 16 h. La reacción se concentró al vacío hasta secarse, se disolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en $MgSO_4$, luego se filtró y se concentró. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de metanol en cloroformo) para obtener ter-butil 3-(5-((5-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**131a**) (115 mg, 0,153 mmol, 18,37 % de rendimiento) como una espuma blanca; MS (ES+) 753.5 (M+1);

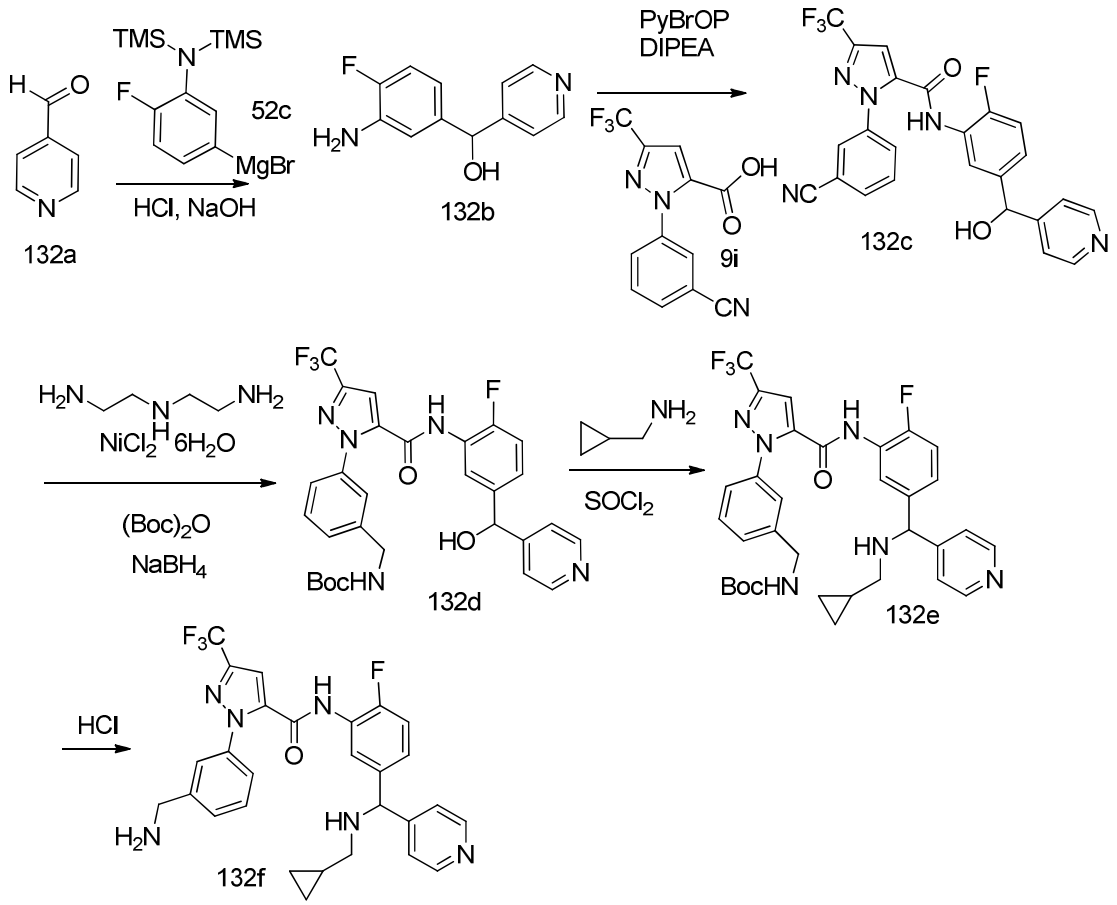
(ES-) 751.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**131b**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-((3-ter-butiloxicarbonilaminofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**131a**) (115 mg, 0,153 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico (0,464 ml, 15,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se secó en una bomba de vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**131b**) como una base libre. A una solución agitada de base libre del compuesto **131b** (80 mg, 0,145 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,060 ml, 0,724 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-aminofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**131b**) (19 mg,

20,98 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.30 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.55 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.91 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.81 - 5.56 (m, 1H), 4.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 2H), 1.17 (td, J = 9.7, 7.6, 4.3 Hz, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 2H), 0.31 (dt, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H); MS (ES+) 553.3 (M+1), 575.3 (M+23), (ES-) 587.3 (M+35).

Esquema 132



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132f**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metanol (**132b**)

A una solución agitada de isonicotinaldehído (**132a**) (1,285 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C, se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (6,46 g, 18,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con

ácido clorhídrico (10 ml, 2 N) y se agitó durante 30 min. La reacción se basificó con solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metanol (**132b**) (2,1 g, 80 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.32 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 8.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H, D_2O intercambiable); espectrometría de masa (ES+) 219.2, 241.1 (M+23), (ES-) 217.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,88 g, 10,25 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metanol (**132b**) (2,034 g, 9,32

mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,12 ml, 46,6 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 5,21 g, 11,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 37 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132c**) (2,081 g, 4,32 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.51 – 8.47 (m, 2H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 6.27 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99, -122.63; MS (ES+) 482.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132c**) (3,44 g, 7,15 mmol) en MeOH (100 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (6,30 g, 28,6 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (2,123 g, 8,93 mmol), y luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (1,655 g, 42,9 mmol) durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (9,36 ml, 86 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se diluyó con agua (200 ml). El sólido separado se recolectó mediante filtración, se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132d**) (1,172 g, 2,002 mmol, 27 %) como un sólido blancuzco; MS (ES+) 586.3 (M+1); (ES-) 584.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((2-fluoro-5-

(hidroxi(piridin-4-il)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132d**) (1,172 g, 2,002 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,312 ml, 4,27 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,855 ml, 13,31 mmol), se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,66 ml, 42,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de metanol en cloroformo) y produjo ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132e**) (127 mg, 0,199 mmol, 9,94 % de rendimiento) como una espuma blanca; MS (ES+) 639.4 (M+1), (ES-) 637.4 (M-1).

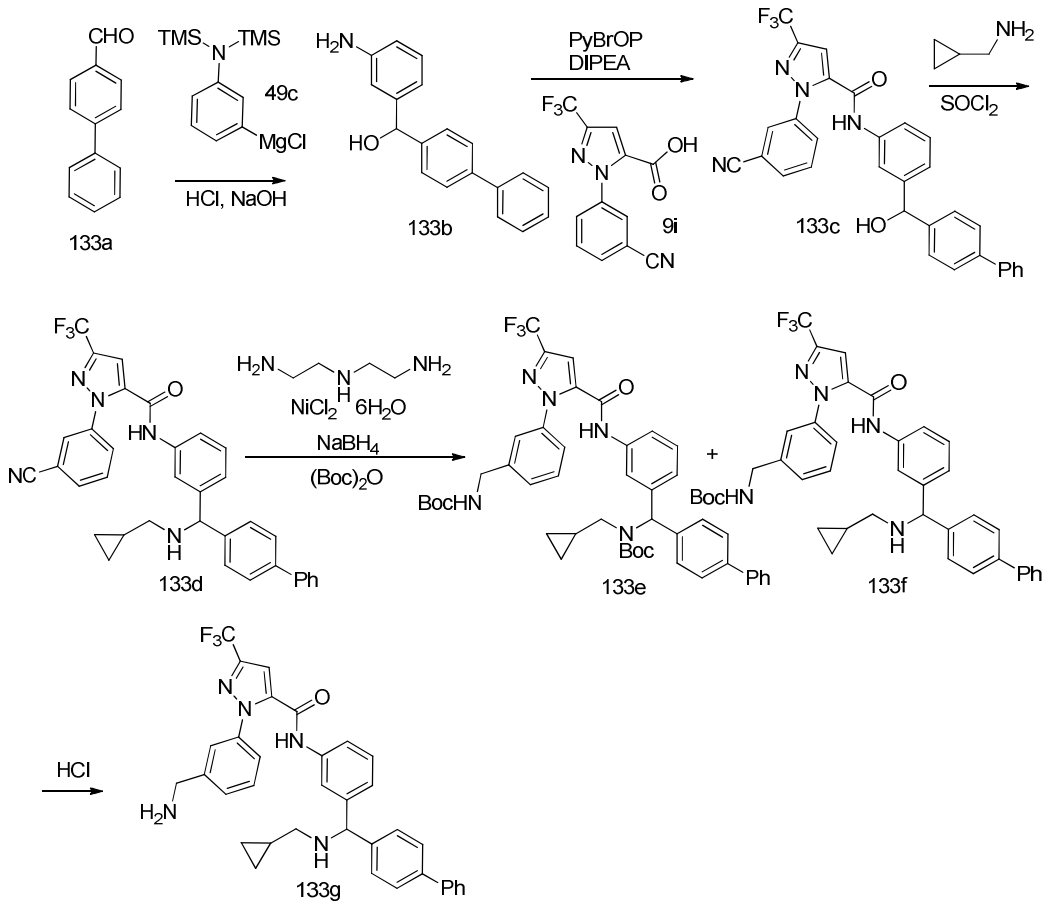
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(**132f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**132e**) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico (0,571 ml, 18,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0- 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132f**). A una solución agitada de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (36 mg, 0,067 mmol) en metanol (5 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,028 ml, 0,334 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**132f**) (30 mg, 0,049 mmol, 73,4 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo; 1H NMR (300 MHz, DMSO-

d$_6$) δ 10.91 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.95 - 8.84 (m, 2H), 8.56 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.33 - 8.21 (m, 2H), 8.06 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 - 1.14 (m, 1H), 0.55 (m, 2H), 0.41 - 0.28 (m, 2H); MS (ES+) 539.3 (M+1), (ES-) 537.3 (M-1), 573.3 (M+35); análisis calculado para $C_{28}H_{26}F_4N_6O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$: C, 47.98; H, 5.03; N, 11.99; Cl, 14.98; encontrado: C, 48.20; H, 5.00; N, 11.57; Cl, 14.20.

Esquema 133



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(bifenil-4-il(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**133g**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-bifenil-4-il-metanol (**133b**)

A una solución agitada de bifenil-4-carbaldehído (**133a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 2 N (12,50

ml) y se agitó durante 6 h más. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-bifenil-4-il-metanol (**133b**) (2,0 g, 72,64 %) como un líquido marrón claro pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 – 7.55 (m, 4H), 7.44 (ddt, *J* = 8.4, 6.4, 1.8 Hz, 4H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.55 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.39 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de [3-(bifenil-4-il-hidroxi-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,04g, 7,263 mmol) en DMF (40 ml), se agregaron ((3-amino-fenil)-bifenil-4-il-metanol (**133b**) (2,0 g, 7,26 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (10 ml, 58,10 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP,

3,38 g, 7,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h y se diluyó con acetato de etilo (350 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos para obtener [3-(bifenil-4-il-hidroxi-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133c**) (2,0 g, 51,13 %) como un líquido marrón rojizo pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 5H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 4H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.01 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H).

Etapa 3: Preparación de {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133d**)

A una solución de [3-(bifenil-4-il-hidroxi-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133c**) (2,0 g, 3,71 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo

(0,883 g, 7,43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,2 ml, 55,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133d**) (1,0 g, 45,56 %) como un líquido gomoso pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 2.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.03 – 0.87 (m, 1H), 0.50 – 0.29 (m, 2H), 0.18 – -0.04 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butil ([1,1'-bifenil]-4-il(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**133e**) y ter-butil 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**133f**)

A una solución de {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133d**) (1,0 g, 1,69 mmol) en MeOH (24 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,48 g, 2,03 mmol) y anhídrido de Boc (1,16 ml, 5,07 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,44 g, 10,14 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,5 ml, 4,23 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40% de acetato de etilo/hexano) para obtener

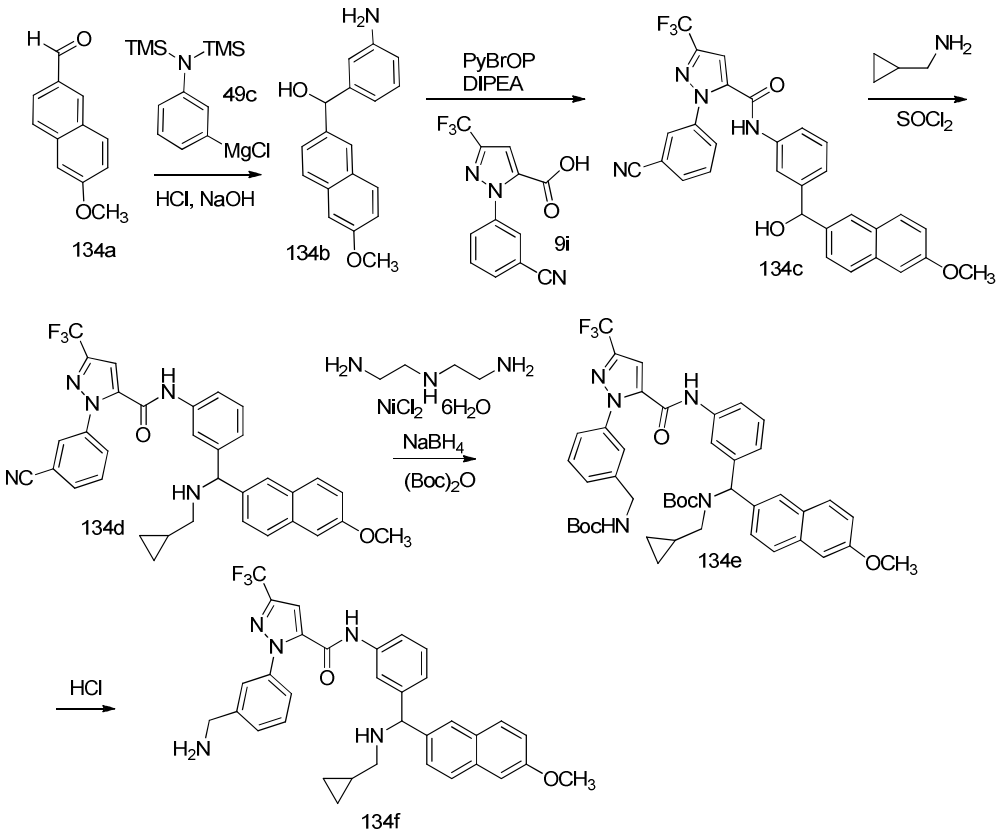
1. ter-butil ([1,1'-bifenil]-4-il(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**133e**) (300 mg, 22,3 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 7H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 0.92 – 0.77 (m, 1H), 0.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), -0.15 (s, 2H).
2. ter-butil 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**133f**) (280 mg, 23,81 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 5H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.99 – 0.89 (m, 1H), 0.47 – 0.32 (m, 2H), 0.12 – -0.02 (m, 2H).

Etapa 5: Preparación de {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133g**)

Una solución de ter-butil ([1,1'-bifenil]-4-il(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**133e**) (300 mg, 0,37 mmol) y ter-butil 3-(5-((3-([1,1'-bifenil]-4-il((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**133f**) (280 mg, 0,4 mmol) se disolvieron por separado en metanol (10 ml), y se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. La RMN del residuo en metanol y la TLC mostraron el mismo compuesto. Los productos se combinaron, se secaron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133g**) (0,250 g, 54,56 %) como un sólido blanco pálido. Este se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener {3-[bifenil-4-il-(ciclopropilmetil-amino)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-

aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**133g**) (0,14 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 12H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.75 – 5.56 (m, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.75 (q, *J* = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 1.19 (td, *J* = 13.0, 10.7, 5.7 Hz, 1H), 0.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.42 – 0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 596.4 (M+1); (ES-) 630.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{35}H_{32}F_3N_5O \cdot 2.5HCl \cdot 2H_2O$: C, 58.16; H, 5.37; Cl, 12.26; N, 9.69; encontrado; C, 58.11; H, 5.19; Cl, 11.86; N, 9.47.

Esquema 134



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(6-metoxinaftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**134f**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-fenil)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metanol (**134b**)

A una solución agitada de 6-metoxi-naftalen-2-carbaldehído (**134a**) (1,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h, se inactivó con HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con

NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-fenil)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metanol (**134b**) (2,4 g, 85,92 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.38 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de {3-[hidroxi-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,6g, 9,45 mmol) en DMF (48 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metanol (**134b**) (2,4 g, 8,59 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,88 g, 68,72 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP,

4,40 g, 9,451 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener {3-[hidroxi-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134c**) (2,4 g, 51,50 % de rendimiento) como un líquido marrón rojizo pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.65 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134d**)

A una solución de {3-[hidroxi-(6-metoxi-naftalen-2-il)-

metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134c**) (2,4 g, 4,42 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,05 g, 8,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,72 g, 66,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134d**) (1,3 g, 49,38 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.55 (td, *J* = 4.7, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H),

3.84 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.89 – 0.79 (m, 1H), 0.44 – 0.31 (m, 2H), 0.05 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(6-metoxinaftalen-2-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**134e**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134d**) (1,3 g, 2,18 mmol) en MeOH (26 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,62 g, 2,619 mmol) y anhídrido de Boc (1,5 ml, 6,547 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,500 g, 13,095 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,6 ml, 5,456 mmol), y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de

etilo/hexano) para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(6-metoxinaftalen-2-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**134e**) (0,90 g, 51,57 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 4H), 7.14 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.32 – 1.29 (m, 9H), 0.68 – 0.50 (m, 1H), 0.23 – 0.04 (m, 2H), -0.06 – -0.21 (m, 1H), -0.18 – -0.31 (m, 1H).

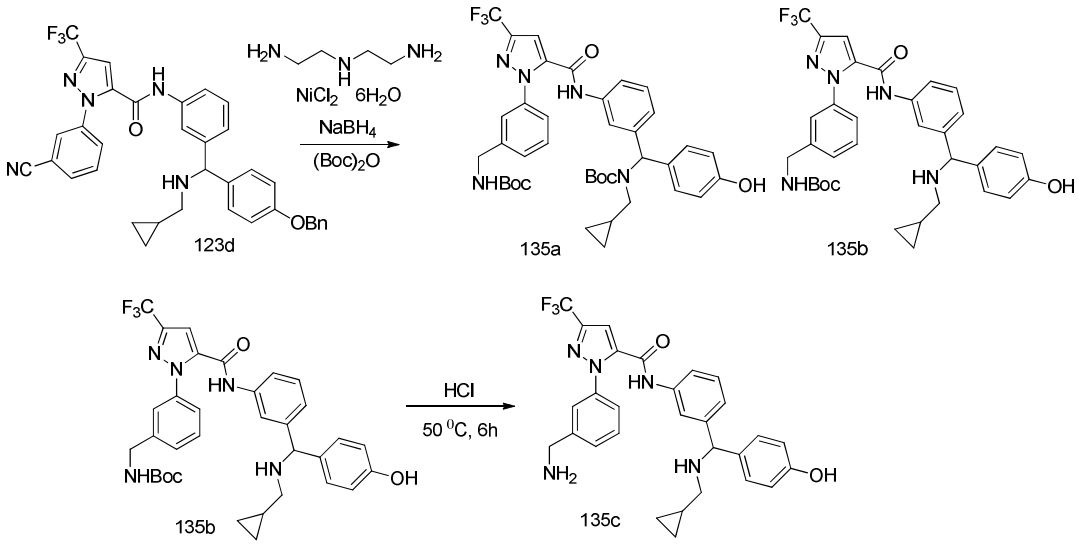
Etapa 5: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**134f**)

A una solución de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(6-metoxinaftalen-2-il)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**134e**) (0,90 g, 1,13 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se

azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo sólido blanco. El producto se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de metanol en diclorometano para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (BCX-7246, 155 mg, 20,5 %) como un sólido blancuzco. Este se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(6-metoxinaftalen-2-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**134f**) (0,085 g) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 10.30 – 10.12 (m, 2H), 8.52 (s, 3H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 16.4, 8.9 Hz, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 4H), 7.63 (tt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.57 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 1.20 (td, *J* = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 0.62 – 0.45 (m, 2H), 0.40 – 0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) (ES-) 634.3(M+Cl); análisis calculado para $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 57.63; H, 5.41; Cl,

10.01; N, 9.88; encontrado: C, 57.50; H, 5.11; Cl, 9.86; N, 9.68.

Esquema 135



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**135c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(4-hidroxifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**135a**) y ter-butil 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-hidroxifenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**135b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123d**) (1,2 g, 2,26 mmol) en MeOH (20 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,57 g, 2,4 mmol) y anhídrido de Boc (1,26 g, 5,79 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,44 g, 11,58 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,1 ml, 7,72 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de acetato de etilo/hexano) para obtener

1. ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(4hidroxifenil)metil)(ciclopropiletil) carbamato (**135a**) (0,167 g, 7,55 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 – 7.45

(m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 14.5, 6.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 0.58 (d, *J* = 25.7 Hz, 1H), 0.17 (ddt, *J* = 13.6, 9.2, 4.4 Hz, 2H), -0.11 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), -0.30 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 736.5 (M+1); (ES-) 734.1 (M-1).

2. ter-butil 3-(5-((3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-hidroxifenil)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**135b**) (0,209 g, 10,93 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.9, 3.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 6.68 – 6.62 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.00 – 0.81 (m, 1H), 0.41 – 0.32 (m, 2H), 0.07 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 636.4 (M+1); (ES-) 634.4 (M-1).

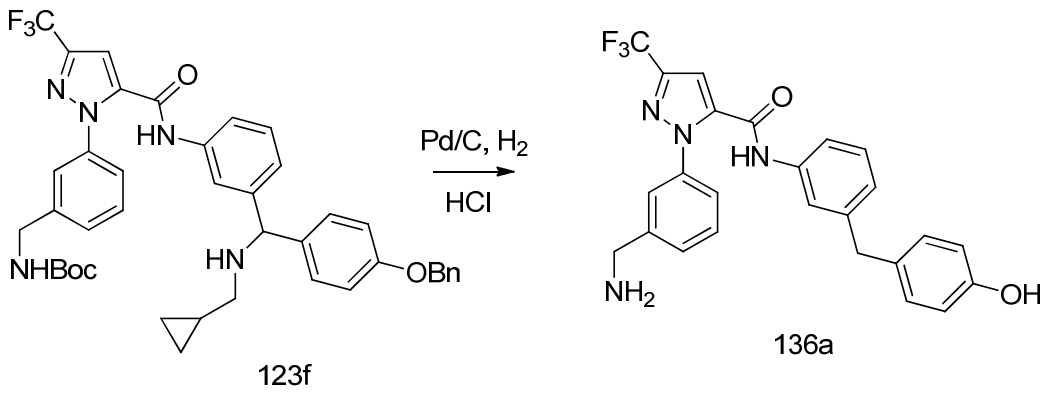
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**135c**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-

((ciclopropilmetilamino)(4-hidroxifenil)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**135b**) (0,199 g, 0,313 mmol) en metanol (3 ml), se agregó HCl acuoso 12 N (0,652 ml, 7,83 mmol), la solución se agitó a 50 °C durante 6 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener (**135c**) (39 mg, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.43 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 5H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.27 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78; MS (ES^+): MS (ES+) 536.3 (M+1), MS (ES-) 570.2 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2.5H_2O \cdot 2.35HCl$: C, 52.28; H, 5.35; Cl, 12.50; N, 10.51; encontrado: C, 52.16; H, 5.25; Cl, 12.39; N, 10.30.

Esquema 136



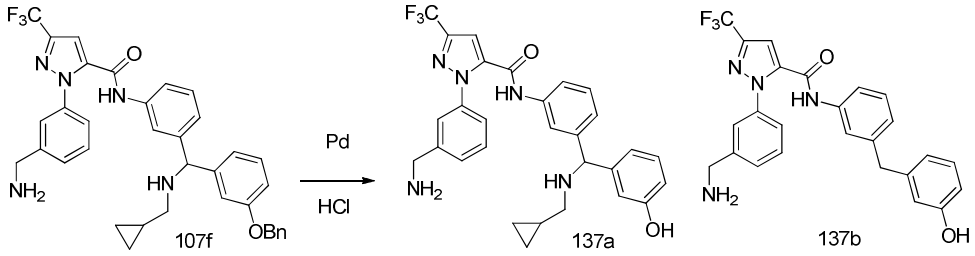
123f 136a

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(4-hidroxibencil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**136a**)

A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123f**) (0,2 g, 0,320 mmol) en metanol (30 ml), se agregaron cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano, 0,799 ml, 3,20 mmol) y paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,102 g, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 gm, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(4-hidroxibencil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**136a**) (0,211 g), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H),

9.26 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 7.71 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 5.7, 3.5, 1.5 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 3H), 6.74 – 6.63 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.79 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 467.3 (M+1); (ES-) 501.2 (M-1); análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_3N4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 57.64; H, 4.64; Cl, 6.81; N, 10.76; encontrado; C, 57.91; H, 4.75; Cl, 6.96; N, 10.64.

Esquema 137



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**137a**) y 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-hidroxibencil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**137b**)

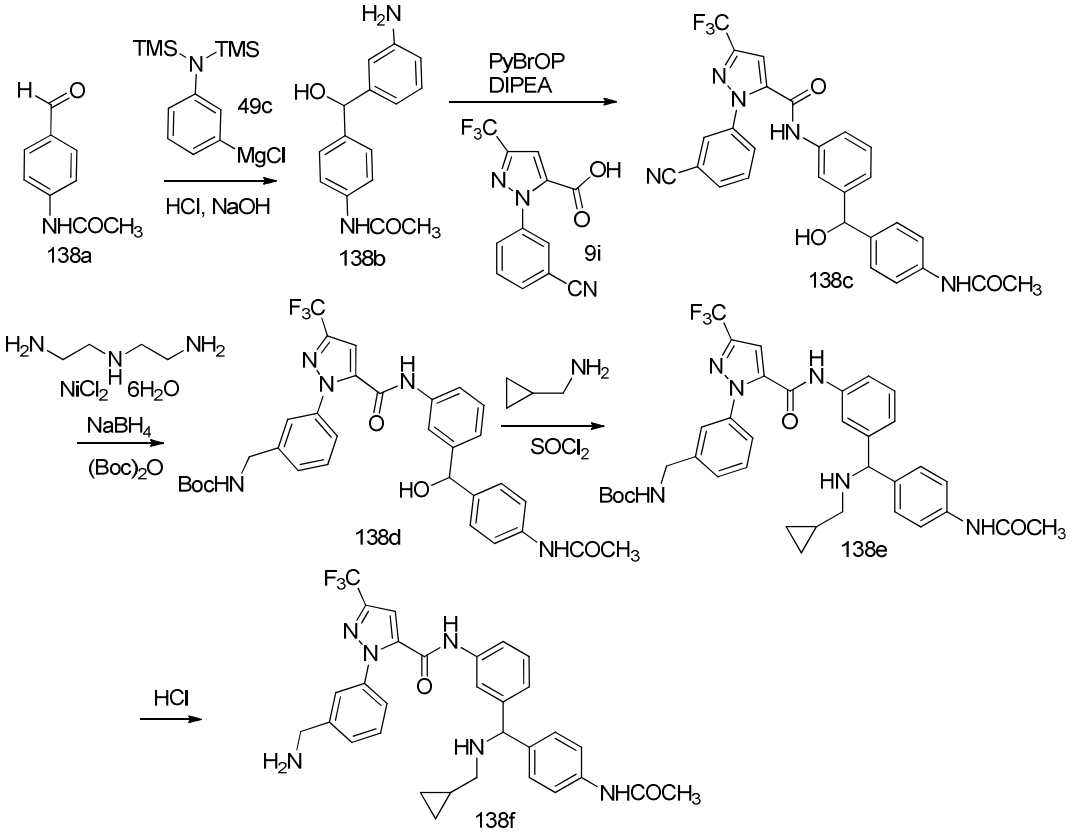
A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**107f**) (0,31 g, 0,495 mmol) en metanol (30 ml), se agregaron cloruro de

hidrógeno (4 N en dioxano, 1,239 ml, 4,95 mmol) y paladio (10 % de Pd sobre carbón) (0,158 g, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 14 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 gm, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener

1. 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-hidroxibencil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**137b**) (0,211 g, 0,452 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.49 – 8.32 (m, 3H), 7.72 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 2H), 6.66 – 6.51 (m, 3H), 4.12 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 467.3 (M+1); 489.2 (M+Na), (ES-) 465.3 (M-1); 501.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{25}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 57.64; H, 4.64; Cl, 6.81; N, 10.76; encontrado: C, 57.65; H, 4.64; Cl, 7.21; N, 10.68.
2. 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(3-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**137a**) (0,02 g, 0,037 mmol, 7,54 % de

rendimiento) como un sólido higroscópico; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.09 (s, 2H), 9.80 (s, 1H), 8.62 (s, 4H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 3H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 2H), 1.17 (tt, *J* = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 0.63 – 0.44 (m, 2H), 0.32 (dt, *J* = 6.5, 4.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 570.3 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2.5C_4H_9 \cdot 2.5HCl \cdot 2.25HCl \cdot 3.25H_2O$: C, 49.56; H, 6.59; Cl, 17.82; N, 11.12; encontrado: C, 49.81; H, 6.58; Cl, 17.65; N, 10.70 (Del análisis mediante RMN y la integración, la muestra se contaminó con 2,5 equivalentes de ciclopropilmetilamina clorhidrato).

Esquema 138



Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138f**)

Etapa 1: Preparación de N-(4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**138b**)

A una solución agitada de N-(4-formilfenil)acetamida (**138a**) (1 g, 6,13 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (7,40 ml, 7,40 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 12 h, se inactivó con HCl 2 N (15 ml) y se agitó durante 6 h más

a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener N-(4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**138b**) (1,455 g, 93 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.00 (s, 3H); MS (ES+): 279.2 (M + Na).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,514 g, 5,38 mmol) en DMF (27 ml), se agregó N-(4-((3 aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**138b**) (1,38 g, 5,38 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,70 ml, 44,2 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 2,56 g, 5,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 80 ml), salmuera (80 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138c**) (2,28 g) como un sólido amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa. MS (ES+): 542.2 (M + Na).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)-(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138d**)

A una solución de N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138c**) (2,13 g, 4,10 mmol) en MeOH (70 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,524 g, 2,206 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (3,62 g, 16,40 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,583 g, 41,0 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,0 ml, 18,33

mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)-(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138d**) (1,284 g, 41 % durante 2 etapas). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.60 – 7.20 (m, 13H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79; MS (ES+): 646.3 (M + Na).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)-(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138d**) (.218 g, 1,953 mmol) en diclorometano (36 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo

(0,3 ml, 4,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,800 ml, 12,92 mmol), se agitó durante 1 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (27 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,70 ml, 41,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 14 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (240 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138e**) (240 mg) como un sólido blanco; MS (ES+): 677.4 (M + H).

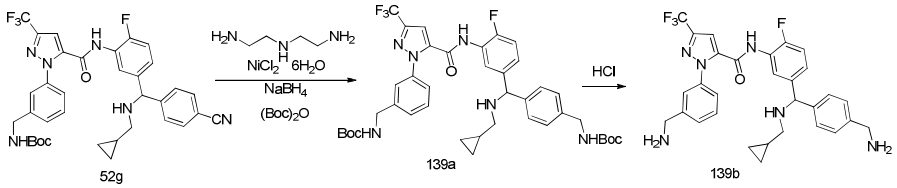
Etapa 5: Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropil-metilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**138e**) (227 mg, 0,335 mmol) en 1,4-dioxano (22 ml), se agregó

cloruro de hidrógeno (3,70 ml, 14,79 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía combiflash en columna de gel de sílice con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1) para obtener la base libre de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**138f**) (43 mg) como un sólido blanco. El producto purificado (**138f**) (41 mg) se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,08 ml), y luego se concentró hasta secarse para obtener N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (43 mg, 3,8 % durante 2 etapas), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.92 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 8.37 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 9H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.12 (td, J = 13.2, 12.5, 7.0 Hz, 1H), 0.64 – 0.47 (m, 2H), 0.37 – 0.22 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O intercambio) δ 7.79 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.64 –

7.40 (m, 11H), 5.51 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.16 – 0.98 (m, 1H), 0.64-0.54 (m, 2H), 0.32-0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.79; MS (ES+): 577.3 (M + H); análisis calculado para $C_{31}H_{31}F_3N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: C, 52.92; H, 5.59; N, 11.94; encontrado: 52.66; H, 5.51; N, 11.56; C, 52.66; H, 5.51; N, 11.56.

Esquema 139



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-(aminometil)fenil)(ciclopropil-metilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**139b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-((4-(ter-butiloxicarbonilaminometil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**139a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52g**) (155 mg, 0,234 mmol) en MeOH (5 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II)

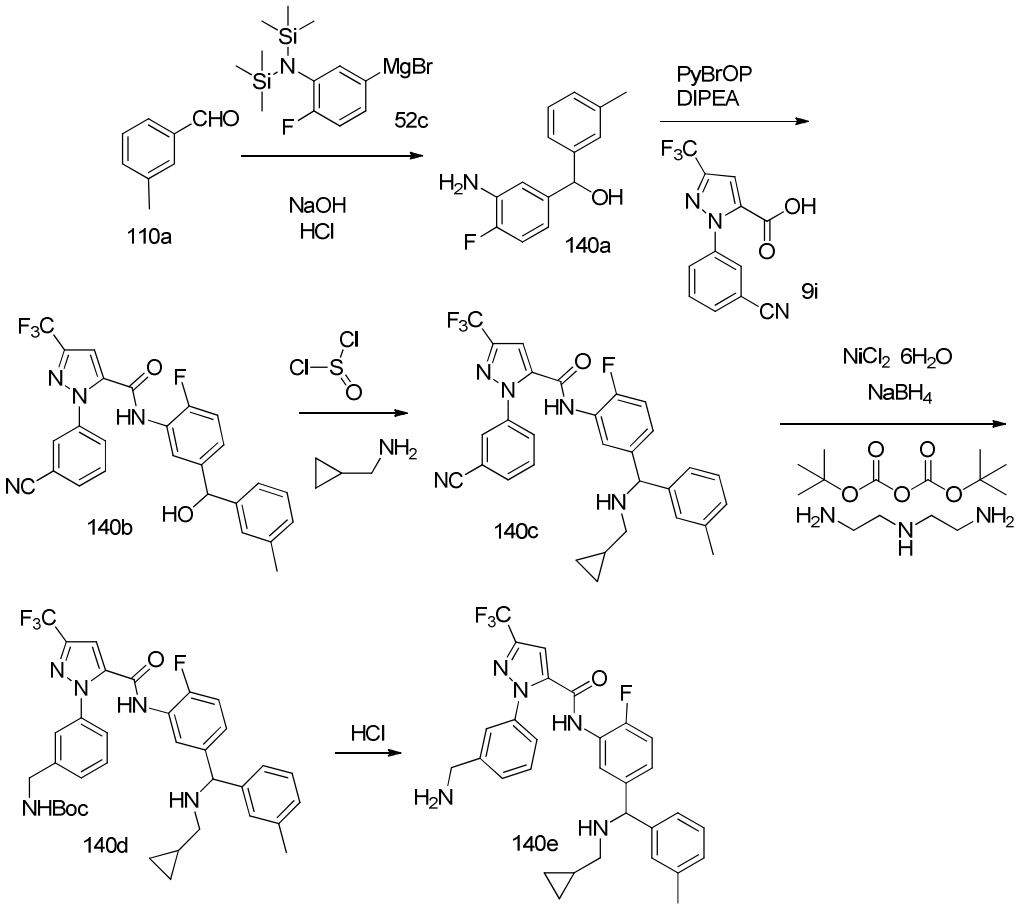
hexahidrato (30,0 mg, 0,126 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (206 mg, 0,936 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (90 mg, 2,339 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,110 ml, 1,006 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (60 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((5-((4-(ter-butiloxicarbonilaminometil)fenil)((ciclopropilmetil) amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**139a**) (70 mg, 39 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.68 – 7.10 (m, 14H), 4.81 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.43 – 0.28 (m, 2H), 0.07 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -123.76; MS (ES+): 767.5 (M + H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**139b**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-((4-(ter-butiloxicarbonilaminometil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**139a**) (60 mg) en 1,4-dioxano (7 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,970 ml, 3,88 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**139b**) (23 mg, 46 %) como una goma incolora. La base libre purificada (**139b**) se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,04 ml), se agitó durante 30 min y luego se concentró hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**139b**) (31 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H

NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.83 (s, 1H), 10.29 (d, J = 38.5 Hz, 0H), 8.40 (s, 6H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.30 (m, 2H); ^{1}H NMR (D_2O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.48 (m, 10H), 7.42 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.78 – 2.67 (m, 2H), 1.14-1.00 (m, 1H), 0.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.28 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.82, -120.56; MS (ES+): 567.3 (M+1); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_4N_6O \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$: C, 48.17; H, 5.52; N, 11.23.; encontrado: C, 47.79; H, 5.78; N, 10.84.

Esquema 140



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140e**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(m-tolil)metanol (**140a**)

A una solución agitada de 3-metilbenzaldehído (**110a**) (1,179 ml, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (18,00 ml, 18,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se

inactivó mediante la adición de HCl 2 N (10 ml, 20 mmol), se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(m-tolil)metanol (**140a**) (1,771 g, 7,66 mmol, 51,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.23 - 7.06 (m, 3H), 7.00 (dt, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2.26 (s, 3H); espectrometría de masa (ES+) 254.1 (M+24); (ES-) 230.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140b**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,341 g, 8,32 mmol), (3-amino-4-fluorofenil)(m-tolil)metanol (**140a**) (1,75 g, 7,57 mmol),

fosfoniohexafluorofosfato de bromo-*tris*-pirrolidino (PyBrop) (4,23 g, 9,08 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (20 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 6,59 ml, 37,8 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140b**) (2,29 g, 4,63 mmol, 61,2 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 - 8.10 (m, 1H), 8.00 (dt, J =7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.10 (m,5H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 5.96 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.64 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H); MS (ES+) 517.2 (M+Na), (ES-) 493.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-

(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida **(140c)**

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(m-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140b**) (2,12 g, 4,29 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,668 ml, 9,15 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con trietilamina (3,97 ml, 28,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y se agregó ciclopropilmetanamina (7,83 ml, 91 mmol) y se concentró al vacío para retirar diclorometano. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (7,83 ml, 91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140c**) (1,3 g, 2,374 mmol, 55,4 % de rendimiento) como un aceite; MS (ES+) 548.3 (M+1), (ES-) 546.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**140d**)

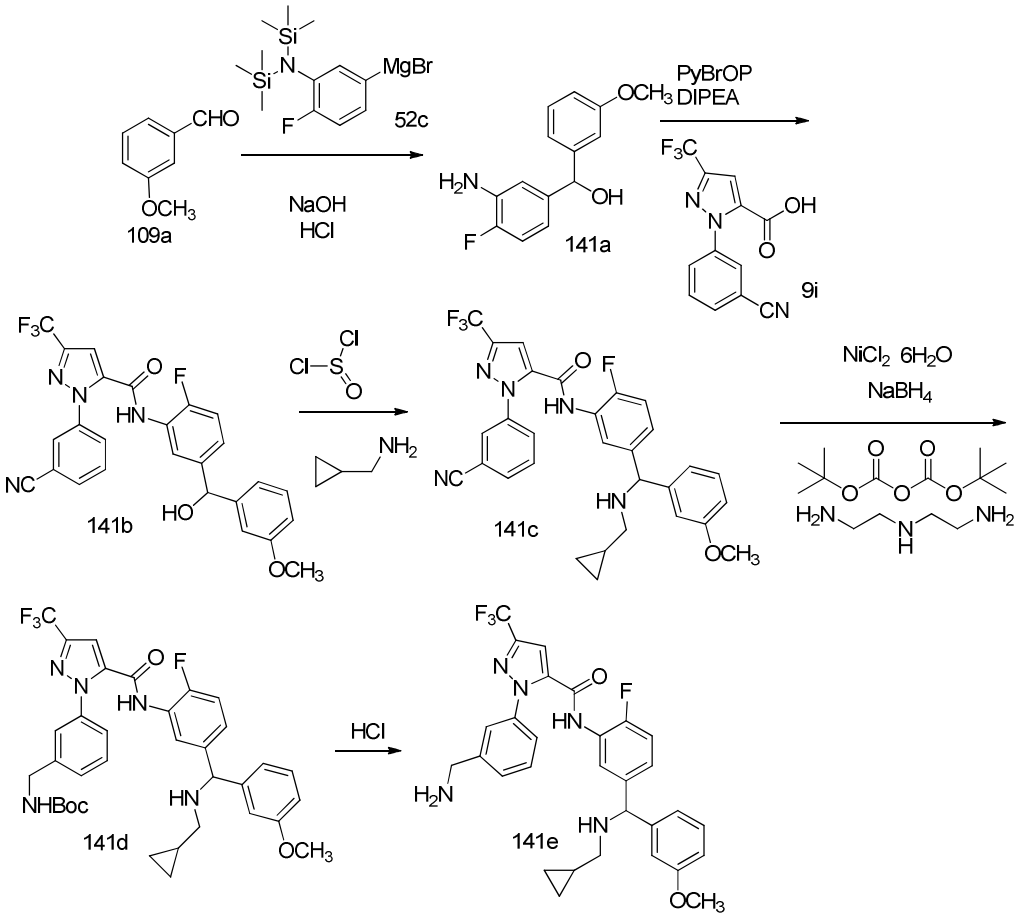
A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140c**) (1,25 g, 2,283 mmol) en MeOH (25 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,993 g, 9,13 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,136 g, 0,571 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,818 g, 22,83 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,110 ml, 10,27 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se diluyó con agua (200 ml). El sólido separado se recolectó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**140d**) (0,864 g, 1,326 mmol, 58,1 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**140d**) (0,8 g, 1,228 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno concentrado (3,73 ml, 123 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140e**) como una base libre. A una solución de base libre del compuesto **140e** en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,121 ml, 1,450 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(m-tolil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**140e**) (110 mg, 60,7 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.12 (s, 2H, D_2O

intercambiable), 8.45 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.92 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (dt, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 2H), 0.29 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 2H). MS (ES+) 552.3 (M+1), (ES-) 550.2 (M-1), 586.3 (M+35); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_5O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 56.14; H, 5.18; N, 10.91; Cl, 10.90; encontrado: C, 56.01; H, 5.27; N, 10.72; Cl, 11.14.

Esquema 141



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141e**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metanol (**141a**)

A una solución agitada de 3-metoxibenzaldehído (**109a**) (1,825 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (18,0 ml, 18,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se

inactivó mediante la adición de HCl 2 N (10 ml, 20 mmol), se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metanol (**141a**) (1,8 g, 7,28 mmol, 48,5 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (ddd, J = 8.5, 2.7, 1.2 Hz, 2H), 6.50 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.71 (s, 3H); espectrometría de masa (ES+) 270.2 (M+23); (ES-) 246.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,227 g, 7,92 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(3-metoxifenil)metanol (**141a**) (1,78 g, 7,20 mmol), N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (6,27 ml, 36,0 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,03 g, 8,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141b**) (2,105 g, 4,12 mmol, 57,3 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 3H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 6.83 - 6.68 (m, 1H), 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); MS (ES+) 533.2 (M+Na) (ES-) 509.2 (M-1)

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141b**) (2,05 g, 4,02 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,626 ml, 8,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (3,72 ml, 26,7 mmol), se agitó durante 1 h, se agregó ciclopropilmetanamina (1,52 ml, 17,73 mmol) y se concentró al vacío para retirar diclorometano. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (8,00 ml, 92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo (0 a 20 %) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141c**) (0,838 g, 37,0 % de rendimiento) como un semisólido blancuzco; MS (ES+) 564.3 (M+1) (ES-) 562.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**141d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141c**) (0,8 g, 1,42 mmol) en MeOH (25 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (1,239 g, 5,68 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,084 g, 0,355 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,508 g, 14,20 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,690 ml, 6,39 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se diluyó con agua (200 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**141d**) (0,35 g, 14,47 % de rendimiento) como un sólido blanco.

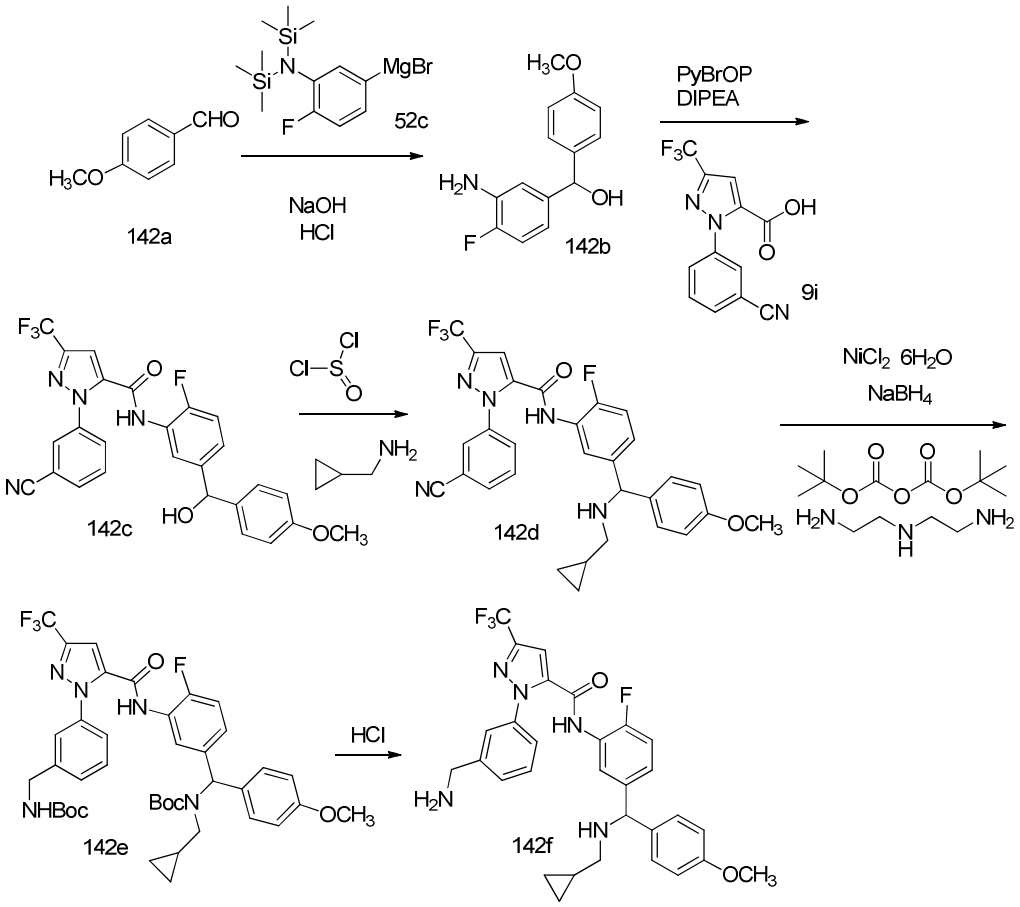
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141e**)

A una solución de ter-butil 3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**141d**) (0,69 g, 1,033 mmol) en metanol (10 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (3,14 ml, 103 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0- 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141e**)

como un sólido blanco; A una solución de base libre de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**141e**) en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico (10 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-

metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141e**) (200 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.36 (d, J = 16.1 Hz, 3H, D_2O intercambiable), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.48 (m, 6H), 7.36 (dt, J = 16.4, 9.2 Hz, 3H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 0.28 (s, 2H); MS (ES+) 568.3(M+1), 590.3 (M+23); (ES-) 566.3 (M-1), 602.3(M+35); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 51.60; H, 4.98; N, 10.03; Cl, 15.03; encontrado: C, 51.02; H, 4.85; N, 9.63; Cl, 15.63.

Esquema 142



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**141f**)

Etapa 1: Preparación de (3-amino-4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metanol (**142b**)

A una solución agitada de 4-anisaldehído (**142a**) (1,825 ml, 15 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), se agregó bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (20,25 ml, 20,25 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante

14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (10 ml, 20 mmol), se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-amino-4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metanol (**142b**) (2,125 g, 8,59 mmol, 57,3 % de rendimiento).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.28 - 7.13 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 11.2, 8.4 Hz, 3H), 6.74 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.47 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.71 (s, 3H).

MS (ES+) 270.2 (M+23); (ES-) 246.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,63 g, 9,34 mmol) en DMF (20 ml), se agregaron (3-amino-4-fluorofenil)(4-

metoxifenil)metanol (**142b**) (2,1 g, 8,49 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,40 ml, 42,5 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,75 g, 10,19 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142c**) (3,23 g, 6,33 mmol, 74,5 % de rendimiento) como un semisólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 5.90 (d, J = 4.0 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.64 (dd, J = 4.0, 2.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) 533.2 (M+Na), (ES-) 509.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(2-fluoro-5-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142c**) (2,75 g, 5,39 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,840 ml, 11,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (0,771 ml, 5,53 mmol), se agitó durante 1 h, se agregó ciclopropilmetanamina (1,52 ml, 17,73 mmol) y se concentró al vacío para retirar diclorometano. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (1,520 ml, 17,73 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo (0 a 20%) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142d**) (1,448 g, 47,7 % de rendimiento) como un semisólido blanco; MS (ES+)

564.3 (M+1), (ES-) 562.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**142e**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142d**) (1,4 g, 2,484 mmol) en MeOH (25 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (2,169 g, 9,94 mmol) y cloruro de níquel(II) (0,148 g, 0,621 mmol). Se agregó lentamente borohidruro de sodio (0,890 g, 24,84 mmol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,208 ml, 11,18 mmol), se agitó durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se diluyó con agua (200 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice con 0-100 % de acetato de etilo/metanol 9:1 en hexano) para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**142e**)

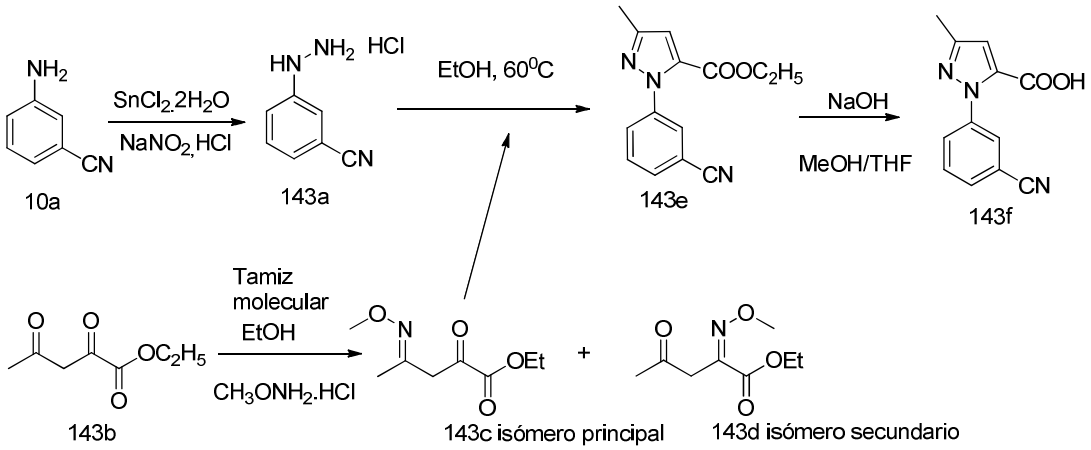
(0,906 g, 47,5 % de rendimiento) como un sólido blanco.

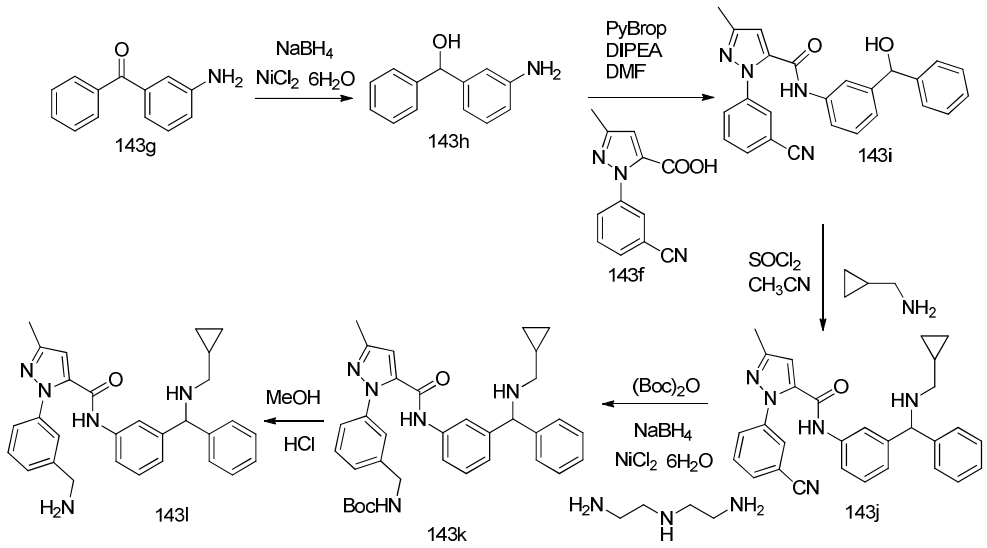
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142f**)

A una solución de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)(4-metoxifenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**142e**) (0,88 g, 1,146 mmol) en metanol (5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (3,48 ml, 115 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142f**) (0,487 g, 74 %) como un sólido blanco; A una solución de base libre de ter-butil 3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxifenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**142f**) (0,46 g, 0,81 mmol) en metanol (10 ml), se agregó ácido clorhídrico (10 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío

hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(3-metoxifenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**142f**) (80 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.99 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.45 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (dq, J = 17.6, 9.1, 8.4 Hz, 6H), 7.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.48 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.10 (s, 1H), 0.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.26 (s, 2H); espectrometría de masa (ES-) 566.3 (M-1), 602.2(M+35); análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 53.31; H, 5.22; N, 10.36; Cl, 10.35; encontrado:C, 53.53; H, 5.12; N, 10.11; Cl, 10.59.

Esquema 143





Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil) fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**143l**)

Etapa 1: Preparación de etiléster del ácido 4-metoxiimino-2-oxo-pentanperoxoico (**143c**) y etiléster del ácido 2-metoxiimino-4-oxo-pentanperoxoico (**143d**)

A una suspensión de etiléster del ácido 2,4-dioxo-pentanoico (**143b**) (25 g, 158,07 mmol) en etanol (325 ml), se agregó metoxilaminaclorhidrato (13,86 g, 165,97 mmol) y tamices moleculares (125 gm). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de una almohadilla hyflow. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se disolvió en dietiléter (600 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía

en columna flash (400 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en hexano) para obtener:

1. etiléster del ácido 2-metoxiimino-4-oxo-pentanperoxoico (**143d**) (8 g, 27 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.76 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.30 – 1.16 (m, 3H).
2. etiléster del ácido 4-metoxiimino-2-oxo-pentanperoxoico (**143c**) (12 g, 41 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 2: Preparación de 3-hidrazinilbenzonitrilo clorhidrato (**143a**)

A 3-amino-benzonitrilo (**10a**) (34 g, 287,79 mmol) a 0 °C, se agregó lentamente por goteo HCl (136 ml). A esto se agregó por goteo una solución disuelta previamente de nitrito de sodio (25,81 g, 374,13 mmol) en 50 ml de H_2O a una velocidad de modo que se mantenga la temperatura interna entre 0 y 5 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, y luego se agregó por goteo una solución recién preparada de cloruro estannoso dihidrato (142,8 g, 633,147 mmol) en HCl concentrado (95,2 ml), mientras se mantenía la temperatura interna entre 0 y 10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El 3-hidrazinilbenzonitrilo clorhidrato crudo (**143a**) obtenido como

un líquido de color cremoso se usó directamente como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de etiléster del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143e**)

A una suspensión de etiléster del ácido 4-metoxiimino-2-oxo-pentanperoxoico (**143c**) (12 g, 64,11 mmol) en etanol (120 ml), se agregó 3-hidrazino-benzonitrilo, sal de clorhidrato, que se preparó en la Etapa 2 (288 ml) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. El progreso de reacción se verificó mediante TLC (EtOAc/n-Hex = 2:8). Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar etanol. El residuo obtenido era solvente que se extrajo con acetato de etilo (200 x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (250 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-16 % de acetato de etilo en hexano) para obtener etiléster del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143e**) (9 g, 55 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 6.96 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 4: Preparación de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143f**)

A una suspensión de etiléster del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143e**) (8,5 g, 33,3 mmol) en MeOH/THF (1/3, 21+63 ml), se agregó NaOH 3 N (4 g, 100 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h (el progreso de la reacción se verificó mediante TLC ($MeOH/CHCl_3$ = 1/9). La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar THF y metanol. La capa acuosa se acidificó usando HCl concentrado a una temperatura de 5-15 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico crudo (**143f**) (6,7 g, 89 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.27 (s, 3H).

Etapa 5: Preparación de (3-amino-fenil)-fenil-metanol (**143h**)

A una solución agitada de (3-aminofenil)(fenil)metanona (**143g**) (0,97 g, 4,89 mmol) en metanol (25 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,29 g, 1,22 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (1,11 g, 29,4 mmol) durante 45 min. La mezcla de

reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,057 ml, 9,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (3-amino-fenil)-fenil-metanol (**143h**) (772 mg, 3,87 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.91 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.51 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H); MS (ES+) 222.1 (M+1), (ES-) 198.0 (M-1).

Etapa 6: Preparación de [3-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143i**)

A una solución agitada de ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143f**) (2,5 g, 11,002 mmol) en DMF (50 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-fenil-metanol (**143h**) (2,19 g, 11,00 mmol), DIPEA (11,38 g, 88,02 mmol) y

PyBrop (5,13 g, 11,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de reacción se verificó mediante TLC (EtOAc/n-Hex = 4:6). Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (100 g de gel de sílice, que se eluyó con 15-35 % de acetato de etilo en hexano) para obtener [3-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143i**) (0,55 gm), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 7: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143j**)

A una solución helada de [3-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143i**) (0,5 g, 1,22 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó por goteo cloruro de tionilo (0,29 g, 2,45 mmol), mientras se mantenía la temperatura interna entre 5-10 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 3,5 h. La mezcla de reacción

se concentró al vacío hasta secarse, y al residuo se agregaron acetonitrilo (5 ml) y ciclopropilmetilamina (1,31 g, 18,36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, y la masa de reacción durante la noche. El progreso de reacción se verificó mediante TLC (EtOAc/n-Hex = 4:6). La mezcla de reacción después de que se completó se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se agregó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 20-45 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143j**) (0,4 g, 71 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dq, J = 2.4, 1.5, 1.1 Hz, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.45 (dd, J = 12.8, 6.3 Hz, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 3H), 0.91 – 0.77 (m, 1H), 0.46 – 0.25 (m, 2H), 0.11 – -0.05 (m, 2H).

Etapa 8: Preparación de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-

[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**143k**)

A una solución de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143j**) (0,36 g, 0,78 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,22 g, 0,94 mmol) y anhídrido de Boc (0,51 g, 2,34 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,17 g, 4,67 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,17 ml, 1,56 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 30-45 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**143k**) (0,19 g, 43 %); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55

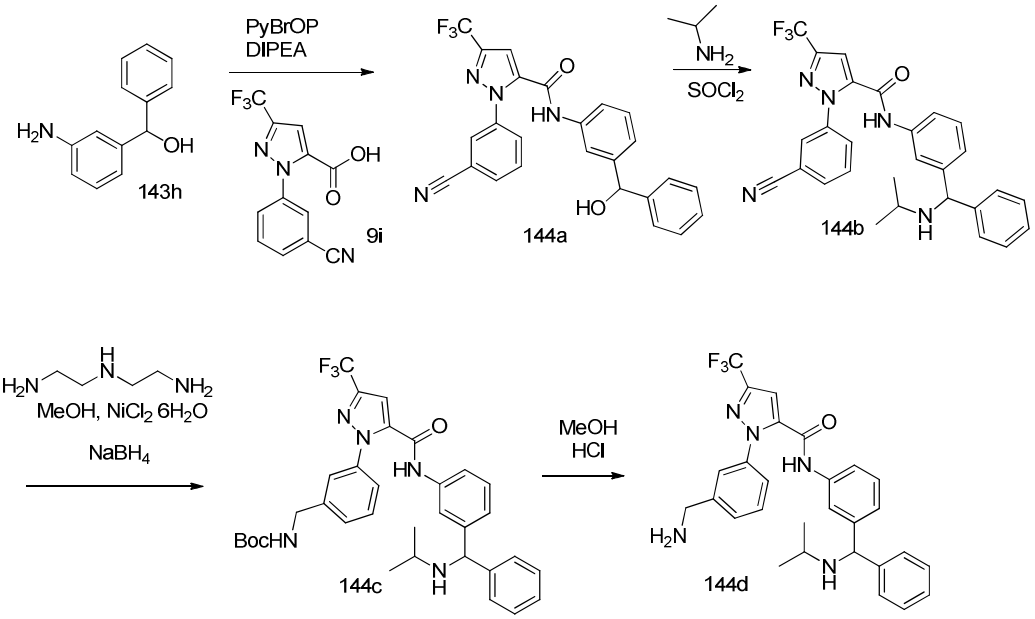
– 7.10 (m, 12H), 6.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H), 0.99 – 0.87 (m, 1H), 0.38 (dt, *J* = 8.1, 2.9 Hz, 2H), 0.04 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H).

Etapa 9: Preparación de {3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**143l**)

A una solución de ter-butiléster del ácido [3-(5-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-fenil-metil]-fenilcarbamoil}-3-metil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (**143k**) (0,18 g, 0,32 mmol) en metanol (10 ml), y se agregó HCl concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se azeotropó con tolueno (2 x 10 ml) y etanol (10 ml), se secó en una bomba de vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-6 % de metanol en diclorometano para obtener (0,08 g, 54 %) como un sólido amarillo. Este se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de cma 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**143l**) (10,74 µmol, 6,67 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 10.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 1.00 – 0.88 (m, 1H), 0.44 – 0.30 (m, 2H), 0.08 – 0.01 (m, 2H); MS (ES+) 466.4 (M+1); (ES-) 464.4 (M-1); 500.3 (M+Cl).

Esquema 144



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((isopropilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144d**)

Etapa 1: Preparación de [3-(hidroxifenilmetil)fenil]amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144a**)

En un matraz de un solo cuello de 100 ml con ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,682 g, 2,427 mmol), 3-aminofenil)(fenil)metanol (**143h**) (0,403 g, 2,023 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 1,131 g, 2,427 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (DMF, 12 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 1,762 ml, 10,11 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-80 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (0,853 g, 1,845 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dt, J =

8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.30 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 5.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H); 19F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.96; MS (ES+) 485.2 (M+Na), MS (ES-) 590.3923 (M+Cl), 959.2 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de [3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144b**)

A una solución de [3-(hidroxifenilmetil)fenil]amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó isopropilamina (0,638 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó isopropilamina (0,638 g, 10,81 mmol)). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel

de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener [3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144b**) (0,65 g, 60 %) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.2, 6.6 Hz, 2H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H); MS (ES-) 502.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butiléster del ácido (3-{5-[3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenilcarbamoil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il}-bencil)-carbámico (**144c**)

A una solución de [3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144b**) (0,6 g, 1,19 mmol) en MeOH (15 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,35 g, 1,49 mmol) y anhídrido de Boc (0,779 g, 3,57 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,27 g, 7,15 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,49 g, 4,764 mmol), y luego se agitó durante

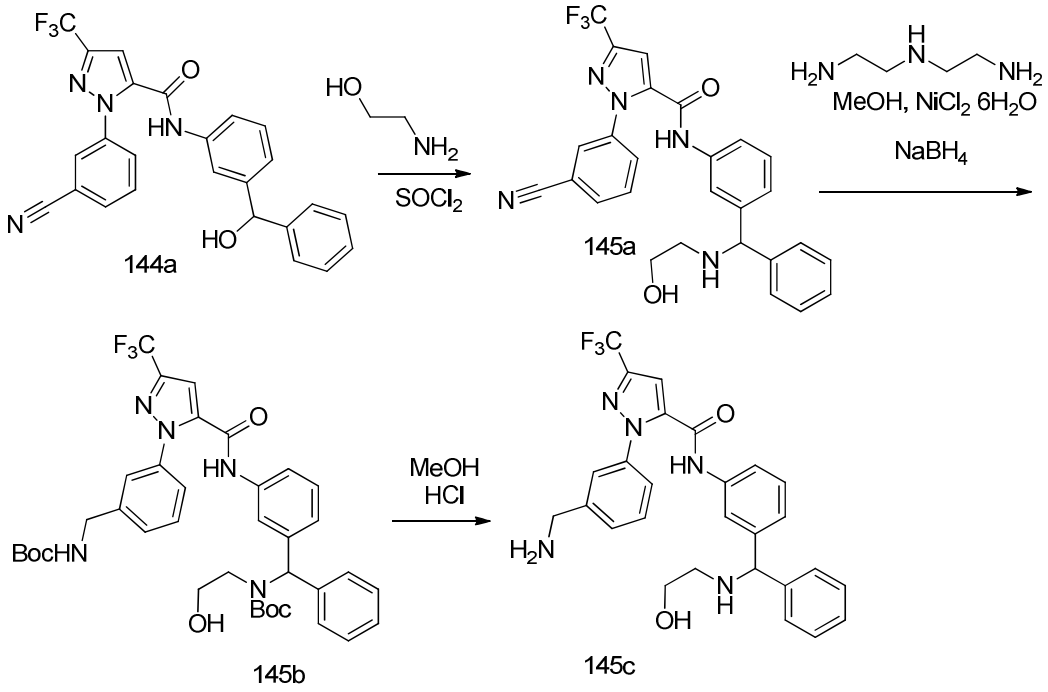
0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butiléster del ácido (3-{5-[3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenilcarbamoil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il}-bencil)-carbámico (**144c**) (0,420 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.69 – 7.16 (m, 14H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21 – 1.09 (m, 6H); MS (ES-) 606.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de [3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**114d**)

A una solución de ter-butiléster del ácido (3-{5-[3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenilcarbamoil]-3-trifluorometil-pirazol-1-il}-bencil)-carbámico (**144c**) (0,4 gm 1,65 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La masa de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de MeOH/DCM) para obtener [3-(isopropilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,250g, 30 %) como un sólido amarillento. Este se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((isopropilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144d**) (0,092 g, 36,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 8.50 (s, 3H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 3H), 7.66 – 7.36 (m, 7H), 5.65 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 1.43 – 1.21 (m, 7H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 508.3 (M+1); 530.3 (M+Na); (ES-) 506.3 (M-1); 542.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5O \cdot 1.95HCl \cdot 2.25H_2O$: C, 54.31; H, 5.61; Cl, 11.17; N, 11.31; encontrado: C, 54.55; H, 5.37; Cl, 10.98; N, 11.00.

Esquema 145



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-hidroxietilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**145c**)

Etapa 1: Preparación de {3-[(2-hidroxi-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**145a**)

A una solución de [3-(hidroxifenilmetil)fenil]amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó 2-amino-etanol (0,660 gm, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en

acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-amino-etanol (0,660 gm, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener {3-[(2-hidroxi-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**145a**) (0,75 g, 69 %) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 2H); MS (ES-) 504.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil)(2-hidroxietil)carbamato (**145b**)

A una solución de {3-[(2-hidroxi-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-

trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**145b**) (0,7 g, 1,38 mmol) en MeOH (15 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,41 g, 1,73 mmol) y anhídrido de Boc (0,91 g, 4,15 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,31 g, 8,30 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,57 g, 5,54 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil)(2-hidroxietil)carbamato (**145b**) (0,35 g, 36 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.46 (t, *J*

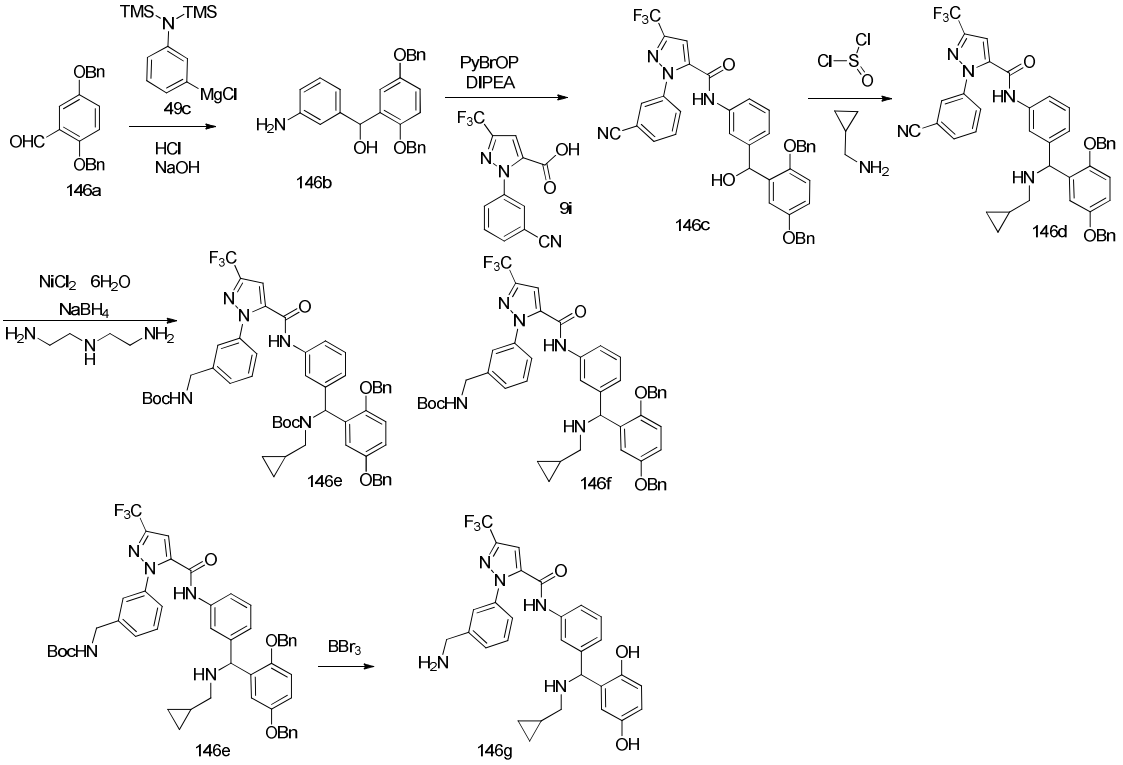
= 5.3 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.31 – 3.10 (m, 2H), 3.09 – 2.83 (m, 2H), 1.32 (s, 18H); MS (ES-) 708.3 (M-1).

Etapa 3 Preparación de {3-[(2-hidroxi-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**145c**)

A una solución de ter-butil ((3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)(fenil)metil)(2-hidroxietil)carbamato (**145b**) (0,32 gm 0,45 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La masa de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-15 % de MeOH/DCM) para obtener {3-[(2-hidroxi-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**145c**) (0,06 g, 26 %) como un sólido amarillento. El producto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de cma 80 en cloroformo) para obtener (**145c**) puro (0,02 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.97 (s, 2H), 8.41 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.48 (m, 7H), 7.47 – 7.33 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.13 (s,

2H), 3.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 510.3 (M+1); (ES-) 508.3 (M-1); 544.2 (M+Cl).

Esquema 146



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,5-dihidroxifenil)metil) fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**146g**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2,3-bis(benciloxi)fenil)metanol (**146b**)

A una solución agitada de 2,5-bis(benciloxi)benzaldehído (**146a**) (3,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**)

(12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2,5-bis(benciloxi)fenil)metanol (**146b**) (2,4 g, 58,32 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 – 7.29 (m, 10H), 7.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.50 – 6.44 (m, 1H), 6.38 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 4H), 4.93 (s, 2H).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,57 g, 5,589 mmol) en DMF (40 ml), se agregaron (3-aminofenil)(2,5-bis(benciloxi)fenil)metanol (**146b**) (2,3 gm, 5,589 mmol), N-

etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,8 g, 44,93 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop 2,6 g, 5,589 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146c**) (2,55 g, 67,62 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 10H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146d**)

A una solución de N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146c**) (2,5 gm, 3,705 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,53 g, 7,41 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (4,826 g, 55,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146d**) (0,9 gm, 33,37 %) como un líquido marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 11H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

7.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 3.3 Hz, 4H), 2.24 (qd, *J* = 12.0, 6.7 Hz, 2H), 1.86 (dt, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H), 0.93 – 0.74 (m, 1H), 0.38 – 0.27 (m, 2H), 0.09 – -0.20 (m, 2H).

Etapa 4: ter-butil 3-(5-((3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil) fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**146f**)

A una solución de N-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146d**) (0,9 gm, 1,236 mmol) en MeOH (12 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,367 g, 1,548 mmol) y anhídrido de Boc (0,809 g, 3,708 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,280 g, 7,416 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,510 ml, 4,944 mmol) y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se

secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener

1. ter-butil ((2,5-bis(benciloxi)fenil)(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil) fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil) metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**146e**) (0,08 g, 6,94 %) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 – 7.24 (m, 17H), 7.10 – 6.83 (m, 2H), 6.63 – 6.47 (m, 2H), 5.02 (t, *J* = 11.7 Hz, 4H), 4.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.23 – 2.82 (m, 1H), 1.37 (s, 18H), 0.93 – 0.82 (m, 1H), 0.23 – 0.04 (m, 2H), -0.13 – -0.42 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.65; MS (ES+) 954.5 (M+Na); (ES-) 930.5 (M-1).
2. ter-butil 3-(5-((3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino) metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**146f**) (0,12 g, 0,12 g, 11,67 %) ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (dtq, *J* = 11.8, 9.6, 4.8 Hz, 13H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 6.75 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.36 (d, *J* = 4.1 Hz, 9H), 1.23 –

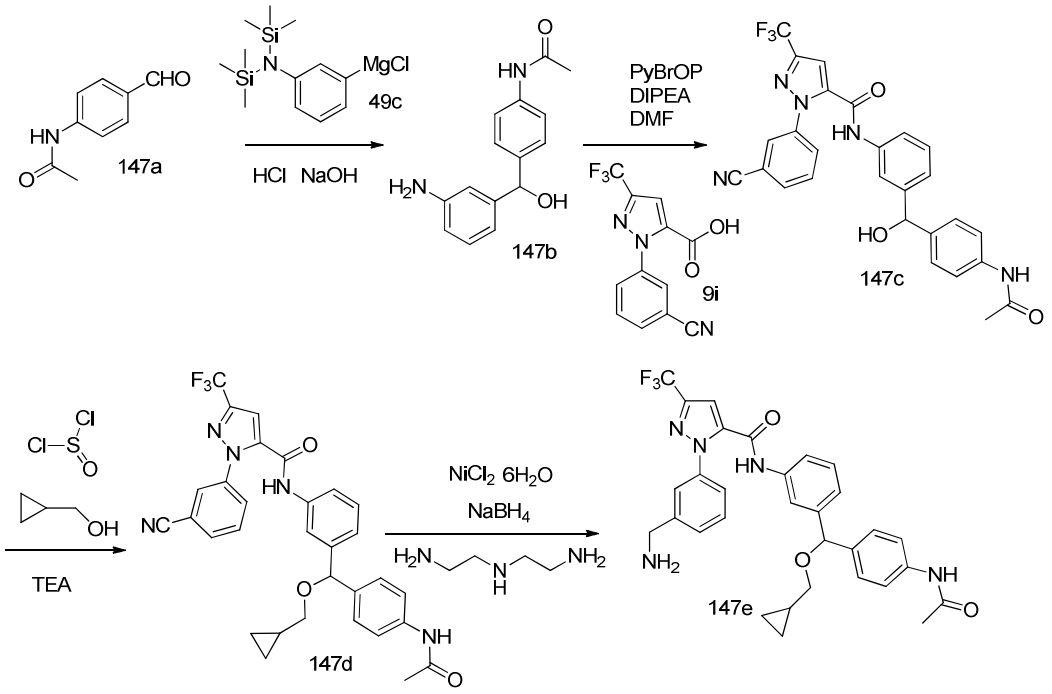
1.13 (m, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.36 (dd, *J* = 21.4, 8.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.784; MS (ES+) 832.5 (M+1); (ES) 830.4 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,5-dihidroxifenil)metil) fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**146g**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((2,5-bis(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**146f**) (0,12 g, 0,144 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo, en una atmósfera de nitrógeno, tribromoborano (solución 1 M en diclorometano) (0,577 ml, 0,577 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trituró con metanol y se secó al vacío. Esta etapa se repitió 4 veces para obtener el producto crudo. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [12 g y 4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,5-dihidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**146g**) (0,045 g, 56,6 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ

10.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.43 – 2.18 (m, 2H), 0.94 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.70; MS (ES+) 552.3 (M+1); (ES-) 550.3 (M+1); análisis calculado para $C_{29}H_{31}N_5O_3 \cdot 0.75HBr$: C, 62.39; H, 5.73; N, 12.54; encontrado: C, 62.23; H, 5.44; N, 12.16.

Esquema 147



Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147e**)

Etapa 1: Preparación de N-(4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**147b**)

A una solución agitada de N-(4-formilfenil)acetamida (**147a**) (3,26 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (24 ml, 24,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a la misma temperatura y se inactivó mediante la adición de HCl 12 N (4,17 ml, 50,0 mmol), se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (30,0 ml, 60,0

mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**147b**) (2,098 g, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-): 255.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147c**)

A un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,61 g, 9,28 mmol), N-(4-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)fenil)acetamida (**147b**) (1,983 g, 7,74 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,33 g, 9,28 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (44,9 ml, 580 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (6,74 ml, 38,7 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de

nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (250 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 250 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147c**) (1,159 g, 29 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES-): 518.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147d**)

A una solución de N-(3-((4-acetamidofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147c**) (1,139 g, 2,193 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,480 ml, 6,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,528 ml, 10,96 mmol), y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío

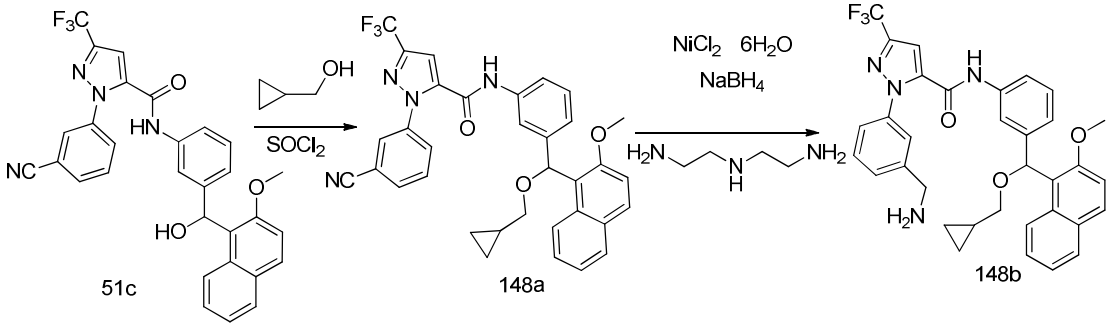
hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml). A esto se agregaron ciclopropilmetanol (18,64 ml, 254 mmol) y trietilamina (1,528 ml, 10,96 mmol), y se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147d**) (0,494 g, 39 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 0.49 - 0.42 (m, 2H), 0.17 - 0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.93; MS (ES^{+}): MS (ES+) 574.4 (M+1), 596.4 (M+Na), MS (ES-) 572.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147e**)

A una solución agitada de N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147d**) (0,481 g, 0,839 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,100 g, 0,419 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,254 g, 6,71 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,906 ml, 8,39 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml) y luego con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se filtraron; el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA80/cloroformo)] para obtener N-(3-((4-acetamidofenil)(ciclopropilmetoxi)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**147e**) (203 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H,), 9.93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.62 - 7.48 (m, 6H), 7.47 -

7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.04 (ddd, *J* = 12.7, 8.5, 5.3 Hz, 1H), 0.55 - 0.38 (m, 2H), 0.14 (tq, *J* = 4.5, 2.3, 1.9 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.62 - 7.41 (m, 8H), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.13 - 0.96 (m, 1H), 0.46 (dd, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 0.13 (dd, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES^+): MS (ES+) 578.3 (M+1), MS (ES-) 612.3 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{31}H_{30}F_3N_5O_3$: C, 64.46; H, 5.24; N, 12.12; encontrado: C, 64.03; H, 5.24; N, 11.77.

Esquema 148



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**148b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**148a**)

A una solución de {3-[hidroxi-(2-metoxi-naftalen-1-il)-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**51c**) (3,5 g, 6,45 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,413 ml, 19,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se trató con trietilamina (5,40 ml, 38,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se trató con ciclopropanmetanol (10,22 ml, 129 mmol), se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, y luego se agregó acetonitrilo (50,0 ml) y se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se concentró hasta secarse, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron en MgSO4, y luego se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**145a**) (2,5 g, 65,0 % de rendimiento) como un sólido blanco.

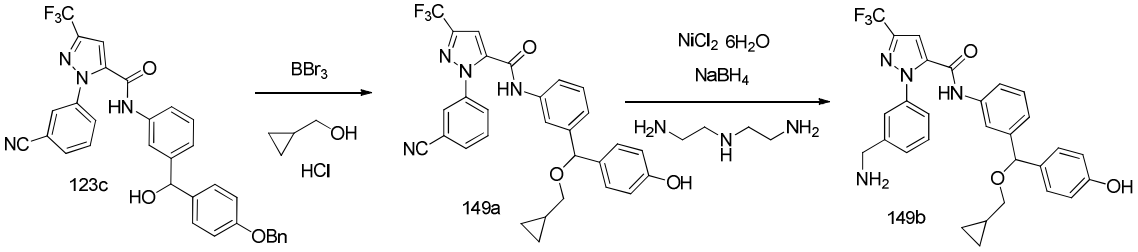
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**148b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**145a**) (1,862 g, 3,12 mmol) en metanol (70 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,162 g, 0,680 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (1,181 g, 31,2 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó durante 1 h, se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,805 g, 7,80 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol, se diluyó con agua (150ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido separado se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 g, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(2-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (1**48b**) (0,91 g, 48,5 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H,), 9.93 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.62 – 7.48 (m, 6H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.20 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.21 (dd, J = 6.8, 1.3

Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.04 (ddd, J = 12.7, 8.5, 5.3 Hz, 1H), 0.55 – 0.38 (m, 2H), 0.14 (tq, J = 4.5, 2.3, 1.9 Hz, 2H); 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.62 – 7.41 (m, 8H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.13 – 0.96 (m, 1H), 0.46 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 2H), 0.13 (dd, J = 4.5, 2.3 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.71.; MS (ES+) 578.3 (M+1), MS (ES-) 612.3 (M+Cl).; análisis calculado para $C_{31}H_{30}F_3N_5O_3$:C, 64.46; H, 5.24; N, 12.12; encontrado: C, 64.03; H, 5.24; N, 11.77.

Esquema 149



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149a**)

A una solución de N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-

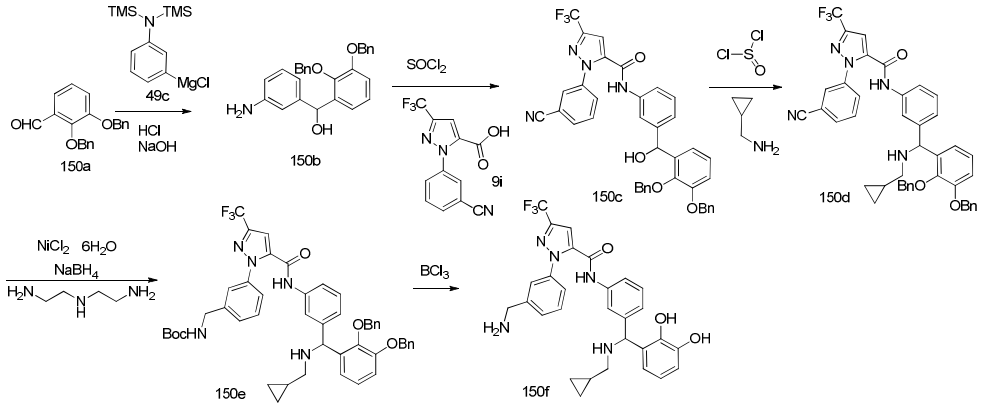
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**123c**) (1,0 g, 1,759 mmol) en diclorometano (30 ml) enfriada hasta -78 °C, se agregó por goteo en un flujo positivo de tribromoborano de nitrógeno (solución 1 M en diclorometano) (5,28 ml, 5,28 mmol) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanol (6,44 ml, 88 mmol), se evaporó; luego, este ciclo se repitió dos veces hasta secarse. A este residuo se agregaron ciclopropilmetanol (6,44 ml, 88 mmol) y cloruro de hidrógeno (8,79 ml, 35,2 mmol) y se sometió a reflujo durante 16 h. El exceso de solvente se evaporó; al matraz se agregaron 5 g de gel de sílice y cloroformo (30 ml) y se evaporó hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149a**)(0,485 g, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-) 531.1 (M-1), 567.1 (M+Cl);

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149b**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149a**) (0,430 g, 0,807 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,096 g, 0,404 mmol), luego se agregó borohidruro de sodio (0,244 g, 6,46 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, en ese momento, se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,872 ml, 8,07 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml), luego con acetato de etilo (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se filtraron, el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA80/cloroformo)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(4-hidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**149b**) (51 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.15

- 7.05 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.11 - 0.96 (m, 1H), 0.44 (ddd, *J* = 7.9, 3.7, 2.5 Hz, 2H), 0.13 (ddd, *J* = 6.7, 3.3, 2.0 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 7.62 - 7.49 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 4.8, 2.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 1H), 0.45 (ddd, *J* = 7.8, 3.7, 2.4 Hz, 2H), 0.13 (ddd, *J* = 6.7, 3.3, 2.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71; MS (ES^+): MS (ES+) 537.3 (M+1), MS (ES-) 535.3 (M-1), 571.3 (M+Cl); análisis calculado para: $C_{29}H_{27}F_3N_4O_3 \cdot 0.5H_2O$: C, 63.85; H, 5.17; N, 10.27; encontrado: C, 63.91; H, 5.30; N, 10.24.

Esquema 150



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,3-dihidroxifenil)metil) fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**150f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2,3-bis(benciloxi)fenil)metanol (**150b**)

A una solución agitada de 2,3-bis(benciloxi)benzaldehído (**150a**) (3,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2,3-bis(benciloxi)fenil)metanol (**150b**) (2,5 g, 60,75 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 8H), 7.05 (s, 3H), 6.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H).

Etapa 2: N-(3-((2,3-

bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,2 g, 4,26 mmol) en tolueno (30 ml) y DMF (15 gotas), se agregó a 0 ^{o}C $SOCl_2$ (1,16 g, 9,79 mmol) y se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y se agregaron (3-aminofenil)(2,3-bis(benciloxi)fenil)metanol (**150b**) (2,5 g, 3,58 mmol) y trietilamina (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150c**) (2,4 g, 83,50 %) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.44 (m, 3H),

7.39 (s, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 6H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 4H), 6.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.99 – 4.77 (m, 2H).

Etapa 3: N-(3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150d**)

A una solución de N-(3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (3,0 g, 4,44 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,0 g, 8,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (1,26 g, 17,76 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-

(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150d**) (2,0 g, 61,8 %) como un líquido marrón pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.42 – 7.27 (m, 8H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 14.4 Hz, 4H), 5.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 4.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.24 (dt, *J* = 11.4, 5.6 Hz, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 0.84 (dq, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 0.37 – 0.25 (m, 2H), 0.09 – -0.11 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil) fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**150e**)

A una solución de N-(3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150d**) (2,0, 2,748 mmol) en MeOH (12 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,78 g, 3,297 mmol) y anhídrido de Boc (1,8 g, 8,244 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,623 g, 16,488 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,75 ml, 6,870

mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo/hexano) para obtener ter-butil 3-(5-((3-((2,3-bis(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil) fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**150e**) (0,530 g, 23,18 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 4H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 8H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 3H), 5.18 – 5.08 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 0.90 – 0.78 (m, 2H), 0.36 – 0.28 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 832.5 (M+1); (ES-) 830.4 (M-1).

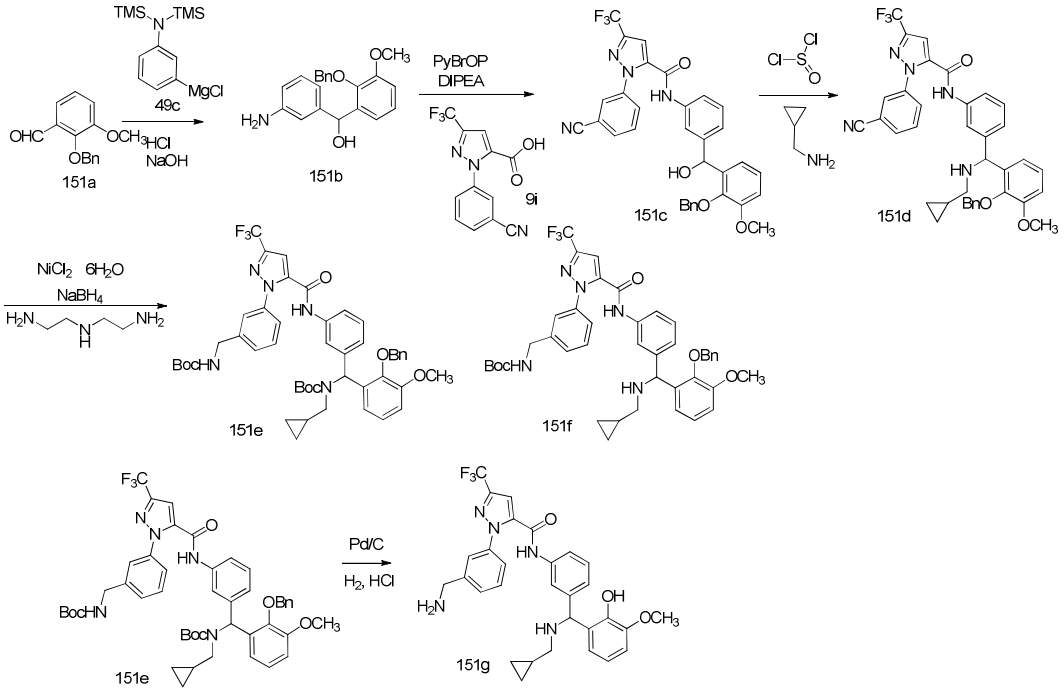
Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,3-dihidroxifenil)metil) fenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**150f**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((2,3-

bis(benciloxi)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**150e**) (0,375 g, 0,451 mmol) en diclorometano (10 ml) enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo en una atmósfera de nitrógeno tricloruro de boro (solución 1 M en diclorometano, 1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trituró con metanol y se secó al vacío. Esta etapa se repitió 4 veces para obtener el producto crudo. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [12 g y 4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2,3-dihidroxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**150f**) (0,02 g, 0,036 mmol, 8,04 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.02 – 0.88 (m, 1H), 0.53 – 0.29 (m, 2H), 0.22 – 0.02 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.70; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO)

δ 191.41, 173.39, 156.44, 145.17, 145.04, 144.57, 143.73, 139.01, 137.92, 128.75, 127.74, 127.15, 123.40, 123.38, 123.27, 122.64, 118.82, 118.72, 118.43, 114.03, 64.03, 51.75, 44.67, 10.46, 3.49, 3.28; MS (ES+) 552.3 (M+1); (ES-) 550.3 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_3 \cdot 0.75H_2O$: C, 61.64; H, 5.26; N, 12.39; encontrado: C, 62.01; H, 5.23; N, 11.92.

Esquema 151



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxi-3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151g**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2-(benciloxi)-3-metoxifenil)metanol (**151b**)

A una solución agitada de 2-(benciloxi)-3-metoxibenzaldehído (**151a**) (3,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción

se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(2-(benciloxi)-3-metoxifenil)metanol (**151b**) (3,2 g, 86,97 %) como un líquido marrón claro pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 – 7.30 (m, 5H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.44 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ES-) 334.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (3,018, 10,73 mmol) en DMF (72 ml), se agregaron (3-amino-fenil)-(2-benciloxi-3-metoxi-fenil)-metanol (**151b**) (3,2 g, 9,54 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,097 g, 85,864 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP,

5,003 g, 10,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml), salmuera (120 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151c**) (2,4 g, 37,36 %) como un líquido amarillo pegajoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 3H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151d**)

A una solución de N-(3-((2-(benciloxi)-3-

metoxifenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151c**) (2,0 g, 3,34 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,795 g, 6,68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (40 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (3,56 g, 50,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151d**) (1,01 g, 46,40 %) como un líquido marrón.

Etapa 4: Preparación de ter-butil ((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil) (ciclopropilmetil)carbamato (**151e**) ter-butil 3-(5-((3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino) metil)fenil)carbamoil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**151f**)

A una solución de N-(3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino) metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151d**) (1,0 g, 1,53 mmol) en MeOH (12 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,40 g, 1,683 mmol) y anhídrido de Boc (1,00 g, 4,59 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,34 g, 9,18 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,4 ml, 3,825 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con cloroformo (25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25% de acetato de etilo/hexano) para obtener

1. ter-butil ((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil) (ciclopropilmetil)carbamato (**151e**) (0,130 g, 9,9 %) como

un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 9H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 6.5, 2.7 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 18H), 0.62 – 0.46 (m, 1H), 0.27 – 0.06 (m, 2H), -0.09 – -0.23 (m, 1H), -0.32 – -0.55 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 878.5 (M+Na); (ES-) 854.5 (M-1).

2. ter-butil 3-(5-((3-((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino) metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**151f**) (0,020 g, 1,72 % como un sólido blanco; 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 5H), 7.39 - 7.28 (m, 5H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.91 - 0.71 (m, 1H), 0.34 - 0.28 (m, 2H), -0.03 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282

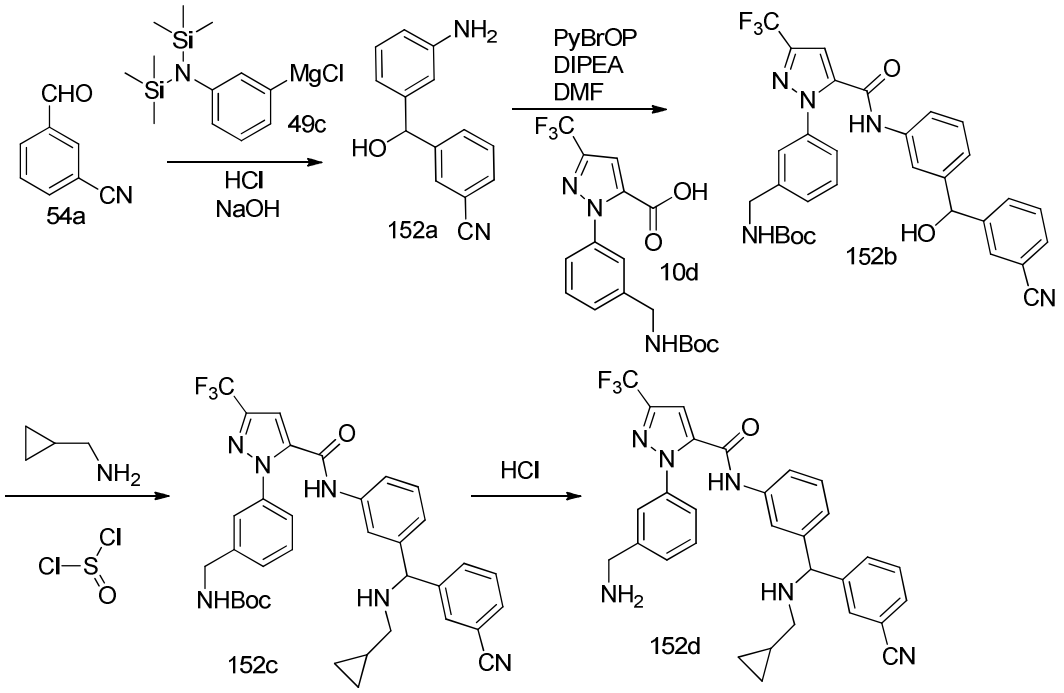
MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 756.5 (M+1); (ES-) 754.5 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxi-3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151g**)

A una solución de ter-butil ((2-(benciloxi)-3-metoxifenil)(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**151e**) (0,012 g, 0,014 mmol) en metanol (10 ml), se agregaron paladio sobre carbón (10 %, 0,037 mg) y HCl concentrado (0,023 ml, 0,280 mmol). La mezcla se hidrogenó durante 2 h a 50 psi y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(2-hidroxi-3-metoxifenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**151g**) (0,013 g, 0,023 mmol, 16,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.19 (dt, *J* = 7.9,

1.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.44 – 2.20 (m, 2H), 1.03 – 0.87 (m, 1H), 0.49 – 0.30 (m, 2H), 0.17 – 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.70; MS (ES+) 566.3 (M+1); (ES-) 564.3 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_3 \cdot 2H_2O$: C, 59.89; H, 5.70; N, 11.64; encontrado: C, 59.69; H, 5.27; N, 11.36.

Esquema 152



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**152d**)

Etapa 1: Preparación de 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**152a**)

A una solución agitada de 3-formilbenzonitrilo (**54a**) (3,93 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (36,0 ml, 36,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (37,5 ml, 75 mmol), se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (45 ml, 90 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl saturado (100 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**152a**) (3,56 g, 15,87 mmol, 52,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.61 - 6.48 (m, 2H), 6.41 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D_2O intercambiable); MS (ES+) 225.2 (M+1), 247.1 (M+Na), ; MS (ES-) 223.1 (M-1), 447.2 (2M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-

1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152b**)

Un matraz de un solo cuello de 100 ml se cargó con ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (7,27 g, 18,86 mmol), 3-((3-aminofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**152a**) (3,524 g, 15,71 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 8,79 g, 18,86 mmol), se trataron sucesivamente con N,N-dimetilformamida (91 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (13,69 ml, 79 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El residuo se trató con agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml); los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152b**) (3,799 g, 6,42 mmol, 40,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR: 1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.80 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (ddt, J = 8.6, 5.7, 1.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.55

(m, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.16 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.9 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.76 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.78; IR (KBr, cm^{-1}): 2232 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^+): MS (ES+) 614.3 (M+Na), MS (ES-) 590.3 (M-1), 626.3 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152c**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152b**) (3,71 g, 6,27 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,372 ml, 18,81 mmol); la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (3,81 ml, 43,9 mmol), y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (40 ml), luego se agregó ciclopropilmetanamina (3,81 ml, 43,9 mmol), se agitó a 80 °C durante 16 h. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 1:1, v/v) mostró que la conversión se había completado; la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con gel de sílice (6

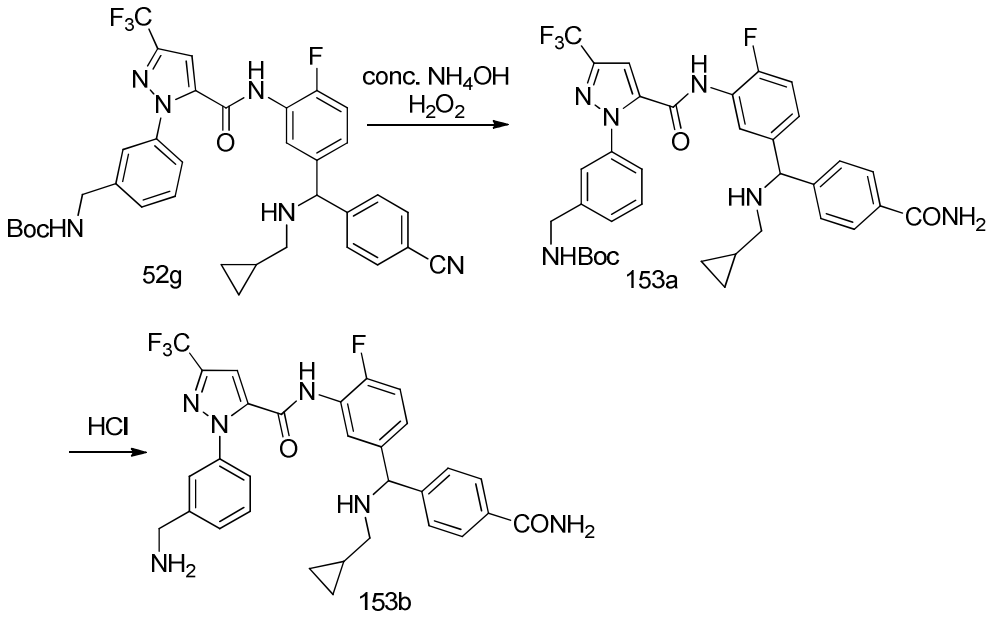
g), se evaporó a presión reducida hasta que se convirtió en una suspensión seca. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, realizada en dos columnas separadas, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152c**) (0,704 g, 17 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 645.1 (M+1); MS (ES-) 643.2 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetil amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**152d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**152c**) (0,285 g, 0,442 mmol) en dioxano (9 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4 N) (3,17 ml, 19,01 mmol); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-cianofenil)(ciclopropilmetil amino)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**152d**) (39 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.87 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 7.9, 3.6, 2.2 Hz, 4H), 7.61 - 7.43 (m, 5H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.26 (dt, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 2H), 1.02 - 0.83 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 2H), 0.05 (tt, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.86 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.49 (m, 5H), 7.46 (dt, *J* = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.34 - 2.21 (m, 2H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76; IR (KBr, cm^{-1}): 2230 cm^{-1} (estiramiento -CN); MS (ES^{+}): MS (ES+) 545.3 (M+1), MS (ES-) 543.3 (M-1); análisis calculado para: $C_{30}H_{27}F_3N_6O \cdot 2H_2O \cdot 2HCl$: C, 55.14; H, 5.09; N, 12.86; encontrado: C, 55.41; H, 5.30; N, 12.20.

Esquema 153



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**153b**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**153a**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**52g**) (161 mg, 0,243 mmol) en etanol (6 ml), se agregó amoníaco acuoso concentrado (2,4 ml), y luego se agregó por goteo peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 0,09 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h y se concentró al vacío hasta secarse.

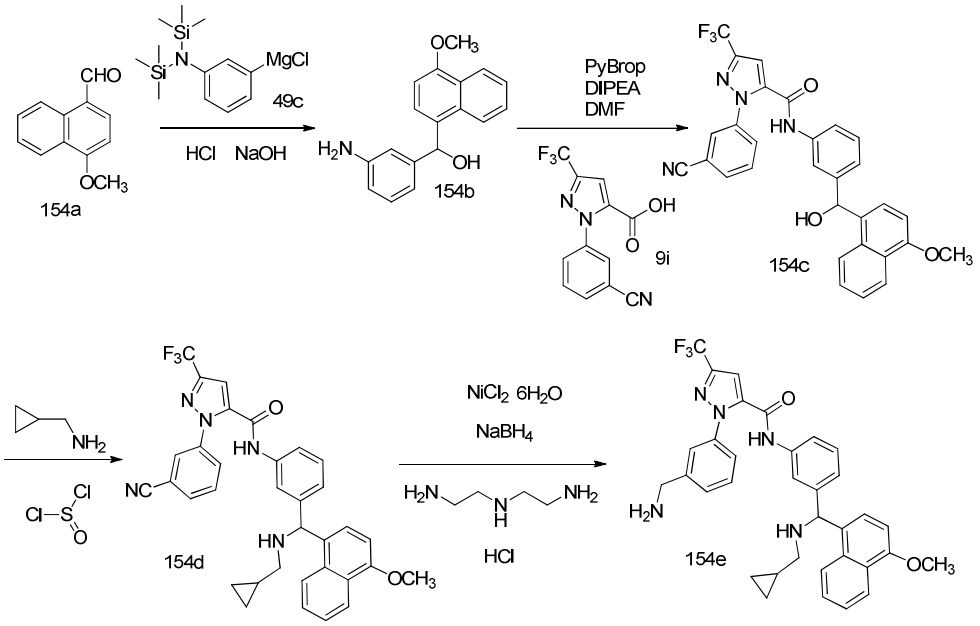
El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetil-amino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**153a**) (17 mg, 10 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 – 7.26 (m, 9H), 7.20 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.99-0.80 (m, 1H), 0.46 – 0.31 (m, 2H), 0.10 – -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -123.53; MS (ES+): 681.4 (M + H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**153b**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**153a**) (15 mg, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (0,240 ml, 0,961 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash

[gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**153b**). El producto purificado se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,03 ml), y luego se concentró hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((4-carbamoilfenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**153b**) (19 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.81 (s, 1H), 10.26 (s, 2H), 8.43 (s, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 – 7.68 (m, 3H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.23 – 1.08 (m, 2H), 0.64 – 0.46 (m, 2H), 0.41 – 0.20 (m, 1H); ^{1}H NMR (D_2O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.95-7.82 (m, 3H), 7.73 – 7.48 (m, 8H), 7.43 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 1.21 – 0.97 (m, 1H), 0.66 – 0.54 (m, 2H), 0.33-0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.81, -120.35; MS (ES+): 581.3 (M+1); análisis calculado para $C_{30}H_{28}F_4N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: C, 50.93; H, 5.13; N, 11.88; encontrado: C, 50.56; H, 5.23; N, 11.55.

Esquema 154



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154e**) Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(4-metoxinaftalen-1-il)metanol (**154b**)

A una solución agitada de 4-metoxi-1-naftaldehído (**154a**) (2,048 g, 11 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (13,20 ml, 13,20 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 h a temperatura y se inactivó mediante la adición lenta de HCl acuoso 12 N (2,292 ml, 27,5 mmol), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 N (16,50 ml, 33,0 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro,

se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (3-aminofenil)(4-metoxinaftalen-1-il)metanol (**154b**) (2,818 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 - 8.00 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.85 (m, 2H), 6.54 (dp, *J* = 3.4, 1.4 Hz, 2H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.95 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.96 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES+) 302.2 (M+Na), MS (ES-) 278.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154c**)

En un matraz de un solo cuello de 250 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (3,30 g, 11,73 mmol), (3-aminofenil)(4-metoxinaftalen-1-il)metanol (**154b**) (2,73 g, 9,77 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 5,47 g, 11,73 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (56,8 ml, 733 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (DIPEA, 8,51 ml, 48,9 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla

de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en un flujo positivo de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con agua (150 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154c**) (4,274 g, 81 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.21 - 8.13 (m, 2H), 8.06 (dt, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 3.97 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES^+): MS (ES+) 565.3 (M+Na), MS (ES-) 541.2 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2235 cm^{-1} (estiramiento -CN)

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154d**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154c**) (2,693 g, 4,96 mmol) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (1,086 ml, 14,89 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (2,98 ml, 34,7 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en ciclopropilmetanamina (8,51 ml, 99 mmol) y acetonitrilo (40 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. El análisis de TLC ($CHCl_3$/MeOH, 9/1, v/v) mostró que la reacción se había completado; la mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (primera columna: 40 g de gel de sílice, segunda columna: 80 g, que se eluyó con 0-50 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154d**) (1,64 g, 55 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.24 - 8.12 (m, 3H), 7.99 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.41 (m, 8H), 7.26 (q, *J* = 3.7, 2.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 6.6

Hz, 2H), 1.08 - 0.89 (m, 1H), 0.38 (dd, *J* = 7.6, 6.0 Hz, 2H), 0.06 (td, *J* = 4.5, 3.8, 2.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94; MS (ES^+): MS (ES+) 596.3 (M+1), MS (ES-) 594.3 (M-1); IR (KBr, cm^{-1}): 2234 cm^{-1} (estiramiento -CN).

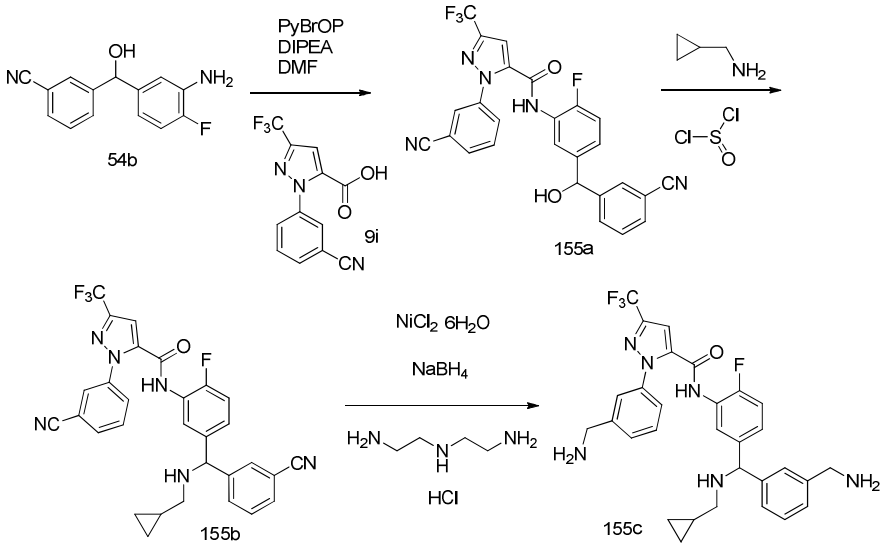
Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154e**)

A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154d**) (1,51 g, 2,54 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,301 g, 1,268 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,767 g, 20,28 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La reacción fue exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,74 ml, 25,4 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml) y luego con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se filtraron; el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que

se eluyó con 0 a 100 % de CMA80/cloroformo)] para obtener 430 mg de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154e**) como un aceite amarillo, que se absorbió y se disolvió en metanol; a esta solución se agregó por goteo HCl 2 N (1,901 ml, 3,80 mmol), se agitó durante 30 min y se evaporó hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetilamino)(4-metoxinaftalen-1-il)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**154e**) (483 mg, 32 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.53 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.29 - 8.10 (m, 3H,), 7.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.35 (m, 11H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.45 - 6.19 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.01 - 2.72 (m, 2H), 1.19 (ddt, *J* = 10.6, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 0.55 (dd, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 2H), 0.41 - 0.16 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 10.93 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.07 - 2.73 (m, 2H), 1.14 (tt, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 0.71 - 0.47 (m, 2H), 0.42 -

0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77; MS (ES^+): MS (ES+) 600.3 (M+1), MS (ES-) 598.3 (M-1); análisis calculado para: $C_{34}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2.5HCl \cdot 1.75H_2O \cdot 0.17CHCl_3$: C, 55.26; H, 5.18; Cl, 14.37; N, 9.43; encontrado: C, 55.33; H, 5.04; Cl, 14.59; N, 9.28.

Esquema 155



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155a**)

A un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxílico (**9i**) (3,42 g, 12,16 mmol), 3-((3-amino-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)benzonitrilo (**54b**) (1,964 g, 8,11 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,54 g, 9,73 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (47 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,06 ml, 40,5 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con NH_4Cl saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml); los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155a**) (1,479 g, 2,93 mmol, 36,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES^+): MS (ES+) 265.2 (M+Na), MS (ES-) 504.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-

cianofenil)(hidroxi)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155a**) (1,003 g, 1,984 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,434 ml, 5,95 mmol), la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con ciclopropilmetanamina (1,205 ml, 13,89 mmol), y la solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se agregó ciclopropilmetanamina (1,205 ml, 13,89 mmol) y se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155b**) (376 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.16 - 8.09 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 2H), 7.79 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 2.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.01 -

0.82 (m, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 2H), 0.05 (td, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97, -122.76; MS (ES^+): MS (ES+) 559.3 (M+1), MS (ES-) 557.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155c**)

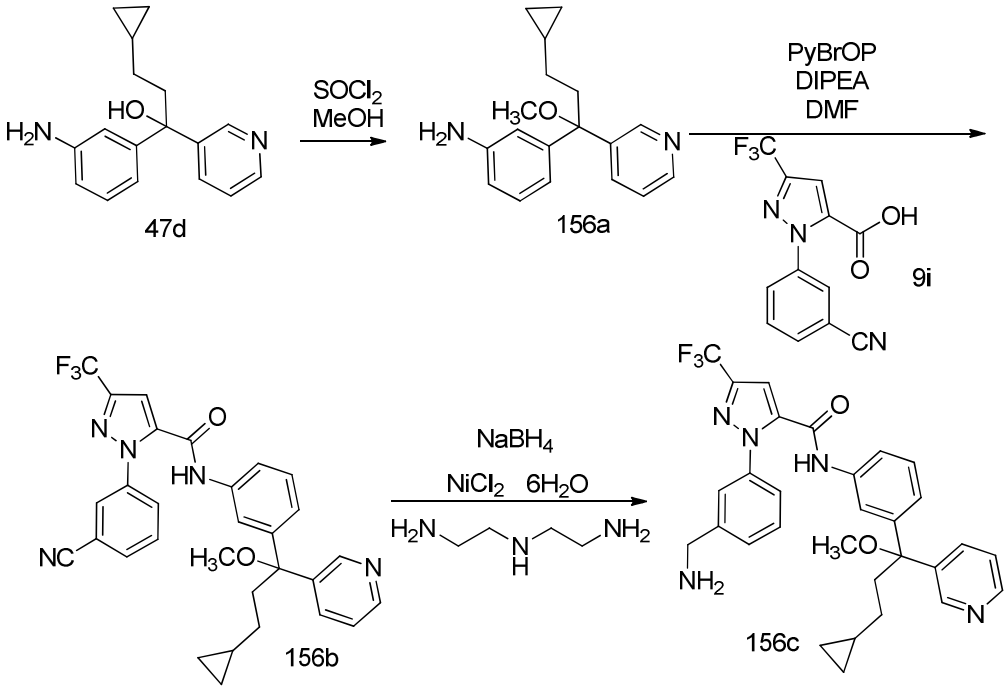
A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155b**) (351 mg, 0,628 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,149 g, 0,628 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,380 g, 10,05 mmol) en porciones pequeñas durante 5 min. La reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (1,358 ml, 12,57 mmol), se agitó durante 30 min más y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml) y luego con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro y se filtraron; el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % CMA80/cloroformo)] para obtener la base libre de 1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(5-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155c**) (83 mg) como un sólido ceroso, que se disolvió en metanol, y se agregó HCl 2 N (0,566 ml, 1,131 mmol) (7,5 eq), se agitó durante 30 min, se evaporó hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((3-(aminometil)fenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**155c**) (78 mg, 22 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.21 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.46 (s, 7H, D_2O intercambiable), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 5H), 7.67 - 7.46 (m, 5H), 7.40 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 5.73 - 5.51 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.67 - 0.44 (m, 2H), 0.40 - 0.22 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 7.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.48 (m, 10H), 7.47 - 7.37 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (s, 1H), 0.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.41 - 0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.59, -119.65.

MS (ES^+): MS (ES+) 567.3 (M+1), MS (ES-) 565.3 (M-1), 601.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_4N_6O \cdot 4.25H_2O \cdot 3.05HCl$: C,

47.76; H, 5.55; Cl, 14.33; N, 11.14; encontrado: C, 47.58; H, 5.16; Cl, 14.65; N, 10.96.

Esquema 156



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156c**)

Etapa 1: Preparación de 3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (**156a**)

A una solución agitada de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ol (**47d**) (0,955 g, 3,56 mmol) en diclorometano (40 ml), se agregó cloruro de tionilo (1,039 ml, 14,23 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó

con metanol (2,88 ml, 71,2 mmol) y trietilamina (4,96 ml, 35,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con metanol en cloroformo (0 a 10% a 100%)] para obtener 3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (**156a**) (491 mg, 48,9 % de rendimiento). MS (ES+): 283.3 (M + H) y (E)-3-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-1-enil)anilina (250 mg, 0,999 mmol, 28,1 % de rendimiento). MS (ES+): 251.2 (M + H).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156b**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,526 g, 1,870 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se agregaron 3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)anilina (**156a**) (0,48 g, 1,700 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,480 ml, 8,50 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,792 g, 1,700 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se

combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156b**) (332 mg, 36 %); MS (ES+), 546.3 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156c**)

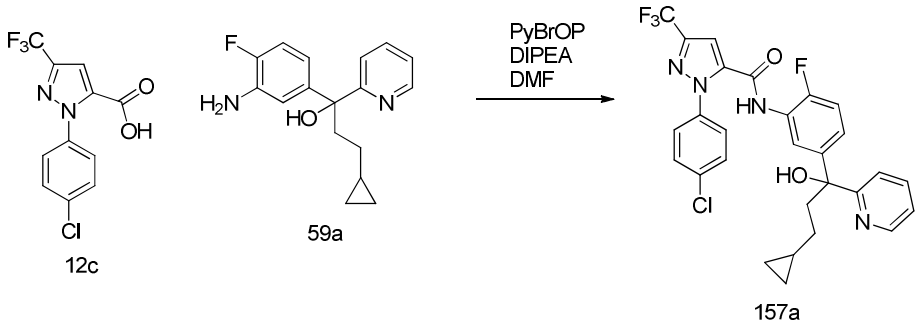
A una solución agitada de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156b**) (0,295 g, 0,541 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) (0,088 g, 0,676 mmol). A esto se agregó tetrahidroborato de sodio (0,205 g, 5,41 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 15 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición de N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,449 ml, 4,33 mmol) y se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para retirar metanol. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 12 horas. El sólido separado se recolectó mediante

filtración. El sólido se suspendió en etanol (100 ml) y se concentró para retirar el agua. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156c**) (89 mg, 0,162 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.69 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 1.99 (s, 2H, D_2O intercambiable), 0.92 (h, J = 8.1 Hz, 2H), 0.66 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.35 (dt, J = 8.2, 3.0 Hz, 2H), -0.02 - -0.21 (m, 2H); espectrometría de masa (ES+) 550.4; (ES-) 548.3(M-1), 584.3 (M+35); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F3N_5O_2(H_2O)_{0.5}$: C, 64.48; H, 5;51 .N, 12.54; encontrado: C, 64;.79 H, 5.51; N, 12.27.

Una solución de base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156c**) (50 mg) suspendida en cloruro de hidrógeno (solución 3 M en isopropanol, 2 ml, 6,00 mmol) se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1-(3-

(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-metoxi-1-(piridin-3-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**156c**), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.81 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 - 7.47 (m, 9H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.44 (dt, J = 3.9, 2.3 Hz, 2H), 1.00 - 0.75 (m, 2H), 0.67 (s, 1H), 0.46 - 0.29 (m, 2H), -0.07 (q, J = 3.7, 3.1 Hz, 2H); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot 2.25HCl \cdot 2H_2O \cdot 0.5C_3H_8O$: C, 54.29; H, 5.82; N, 10.05; Cl, 11.30; encontrado: C, 54.73; H, 5.65; N, 10.00; Cl, 11.48.

Esquema 157



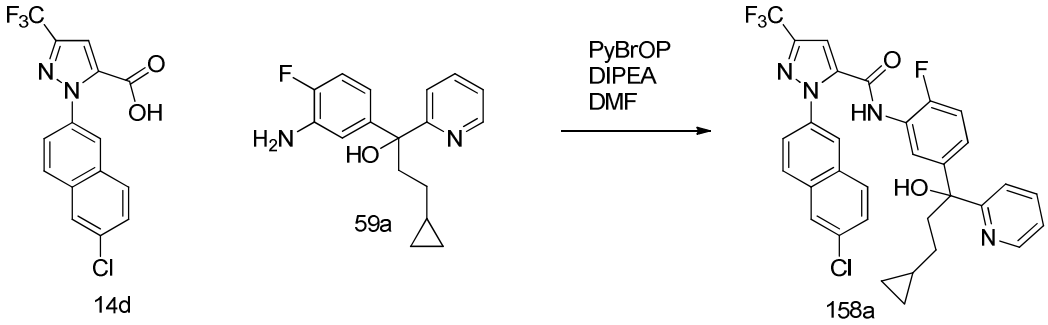
Preparación de 1-(4-clorofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**157a**)

En un matraz de un solo cuello de 50 ml que contenía ácido 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxílico (**12c**) (0,291 g, 1,001 mmol), 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**) (0,344 g, 1,202 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (0,560 g, 1,202 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (10 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,872 ml, 5,01 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(4-clorofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**157a**) (436 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.49 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.53 (m, 6H), 7.41 (ddd, J = 8.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 5.83 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2.46 - 2.27 (m, 2H), 1.03 (ddt, J = 18.2, 12.4, 7.1 Hz, 2H), 0.57 (d, J =

12.5 Hz, 1H), 0.42 - 0.20 (m, 2H), -0.04 - -0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.88, -124.19; MS (ES^+): MS (ES+) 559.2 (M+1), MS (ES-) 557.3 (M-1).

Esquema 158

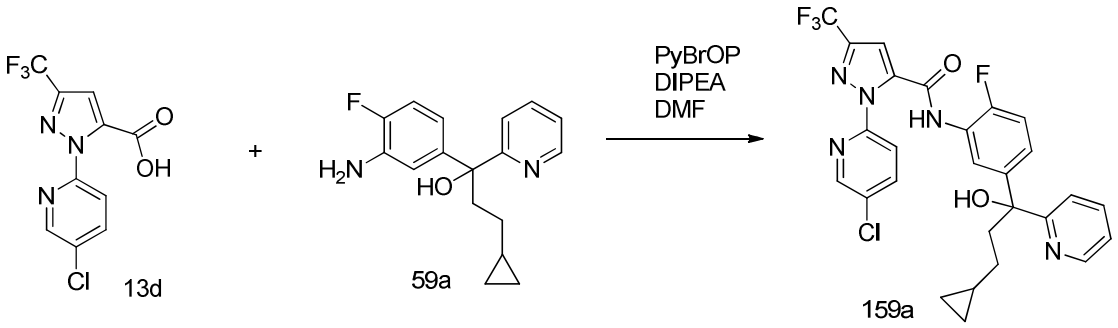


Preparación de 1-(6-cloronaftalen-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**158a**)

En un matraz de un solo cuello de 50 ml que contenía ácido 1-(6-cloronaftalen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**14d**) (0,200 g, 0,587 mmol), 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**) (0,202 g, 0,704 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (0,328 g, 0,704 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (6 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,511 ml, 2,94 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La

reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (30 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(6-cloronaftalen-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**158a**) (0,235 g, 0,386 mmol, 65,7 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.67 (dq, *J* = 17.8, 8.7 Hz, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 5.81 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.57 (s, 1H), 0.30 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), -0.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.67, -123.96; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) D_2O δ 8.48 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.07 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 - 7.56 (m, 6H), 7.40 (ddd, *J* = 8.8, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.10 (m, 2H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 0.98 (ddt, *J* = 19.9, 14.0, 7.2 Hz, 2H), 0.57 (q, *J* = 6.8, 6.2 Hz, 1H), 0.38 - 0.24 (m, 2H), -0.13 (h, *J* = 3.6 Hz, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 609.3 (M+), 632.2 (M+Na), MS (ES-) 608.1 (M-1).

Esquema 159

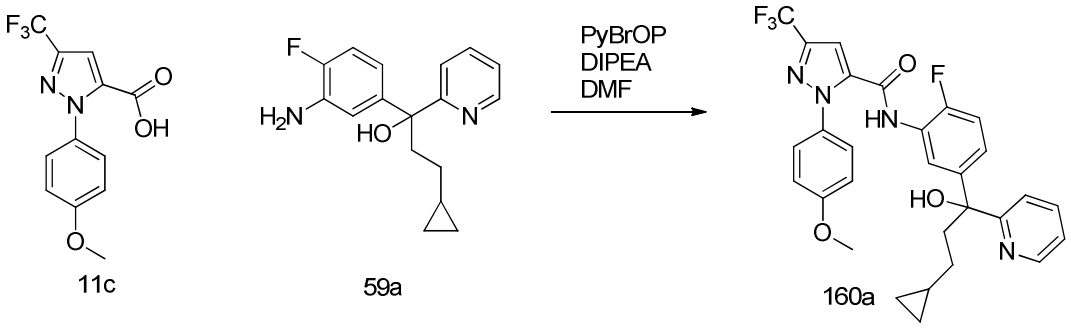


Preparación de 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**159a**)

En un matraz de un solo cuello de 50 ml que contenía ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**13d**) (7 mg, 0,024 mmol), 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**) (10,31 mg, 0,036 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,013 g, 0,029 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (0,232 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,021 ml, 0,120 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**159a**) (5 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (dt, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.64 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.7, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 5.86 (s, 1H, D_2O intercambiable), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 0.61 (td, *J* = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 0.37 - 0.31 (m, 2H), -0.08 (dt, *J* = 4.7, 2.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -56.83, -124.52; MS (ES^+): MS (ES+) 560.2 (M+1); MS (ES-) 558.2 (M-1).

Esquema 160

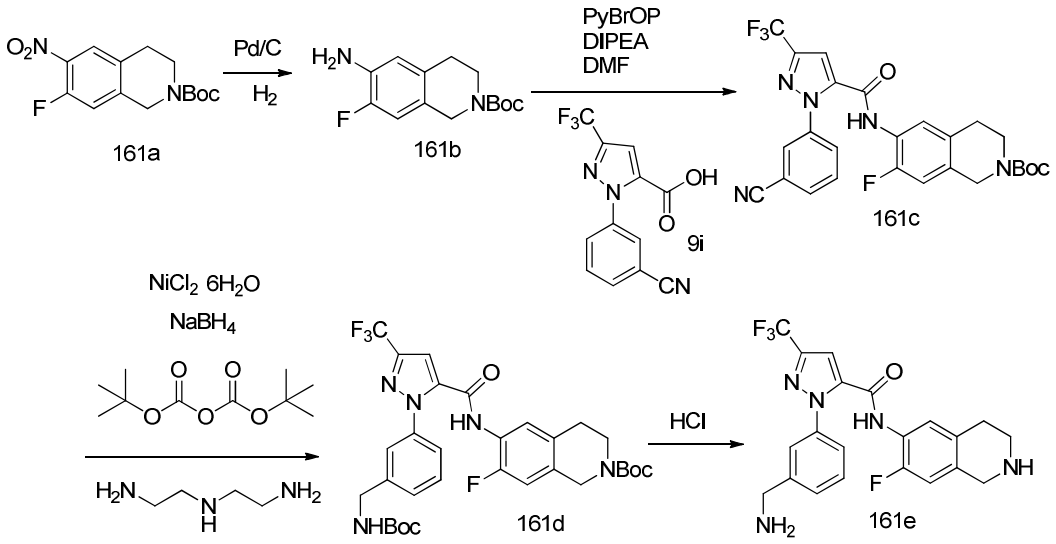


Preparación de N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**160a**)

Un matraz de un solo cuello de 50 ml que contenía ácido 1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**11c**) (100 mg, 0,349 mmol), 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ol (**59a**) (0,120 g, 0,419 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,195 g, 0,419 mmol) se trató sucesivamente con N,N-dimetilformamida (3,38 ml, 43,7 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,304 ml, 1,747 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron en

$MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [primera columna: 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, segunda columna: 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxi-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**160a**) (31 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 2H), 7.63 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 5.82 (s, 1H, D_2O intercambiable), 3.81 (s, 3H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 1.01 (dddd, *J* = 25.1, 13.6, 9.9, 6.3 Hz, 2H), 0.71 - 0.50 (m, 1H), 0.39 - 0.25 (m, 2H), -0.10 (h, *J* = 3.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71, -124.38; MS (ES^+): MS (ES+) 555.3 (M+1), 577.3 (M+Na), 553.3 (M-1).

Esquema 161



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**161e**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 6-amino-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161b**)

A una solución de *ter*-butil 7-fluoro-6-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161a**) (0,5 g, 1,688 mmol) (que se preparó como se describe en la literatura (a) Harling, J.D; Watson, N. S.; Young, R. J. WO 2006/108709 A1 Oct 19, 2006; (b) Watson, N. S.; Adams, C.; Belton, D.; Brown, D.; Burns-Kurtis, C. L.; Chaudry, L.; Chan, C.; Convery, Maire A.; Davies, D. E.; Exall, A. M. et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2011), 21(6), 1588-1592) en metanol (20 ml), se agregó paladio sobre carbón (10 %) (0,359 g, 3,38 mmol) y se hidrogenó durante 3 h a 60

psi. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener *ter*-butil 6-amino-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161b**)

(0,256 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.31 (s, 2H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.71; MS (ES^+): MS (ES+) 289.2 (M+Na), 555.4 (2M+Na), MS (ES-) 265.1 (M-1); análisis calculado para $C_{14}H_{19}FN_2O_2$: C, 63.14; H, 7.19; N, 10.52; encontrado: C, 63.41; H, 7.27; N, 10.43.

Etapa 2: Preparación de ter-butil 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161c**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,250 g, 0,889 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml), se agregaron ter-butil 6-amino-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161b**) (0,237 g, 0,889 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,239 ml, 7,11 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP)

(0,456 g, 0,978 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 20 ml, 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de hexanos en acetato de etilo) para obtener ter-butil 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161c**) (235 mg, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.12 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -59.40 - -62.27 (m), -125.03; MS (ES-): 527.7 (M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 6-(1-(3-cianofenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161c**) (0,223 g, 0,421 mmol) en metanol anhidro (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo [anhídrido de Boc] (0,184 g, 0,842 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,020 g, 0,084 mmol), y luego se agregó borohidruro de sodio (0,159 g, 4,21 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,091 ml, 0,842 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (25 ml, salmuera (25 ml), se secó en $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161d**) (98 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.41 (s,

9H), 1.38 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -125.28; MS (ES^+): MS (ES+) 656.3 (M+Na), MS (ES-) 632.4 (M-1).

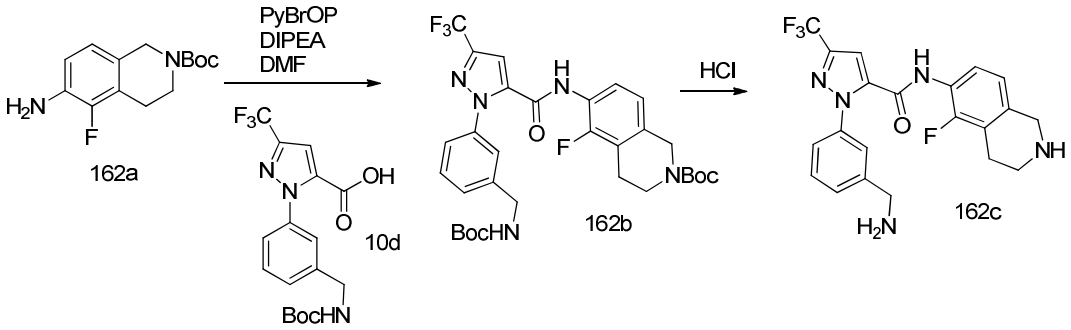
Análisis calculado para: $C_{31}H_{35}F_4N_5O_5$: C, 58.76; H, 5.57; N, 11.05; encontrado: C, 58.65; H, 5.86; N, 10.69.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**161e**)

A una solución de *ter*-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-7-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**161d**) (0,086 g, 0,136 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 1,9 ml, 7,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se filtró, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**161e**) (28 mg, 48 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.64 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.47 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.72 (s, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.97 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6

D_2O) δ 7.71 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.98 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -60.82, -124.02; MS (ES^+): MS (ES+) 434 (M+1), (ES-) 431.8 (M-1); análisis calculado para $C_{21}H_{19}F_4N_5O \cdot 2.25HCl \cdot 3H_2O$: C, 44.29; H, 4.82; N, 12.30; encontrado: C, 44.29; H, 4.82; N, 12.30.

Esquema 162



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**162c**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**162b**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (58,0 mg, 0,151 mmol) en DMF (1,4

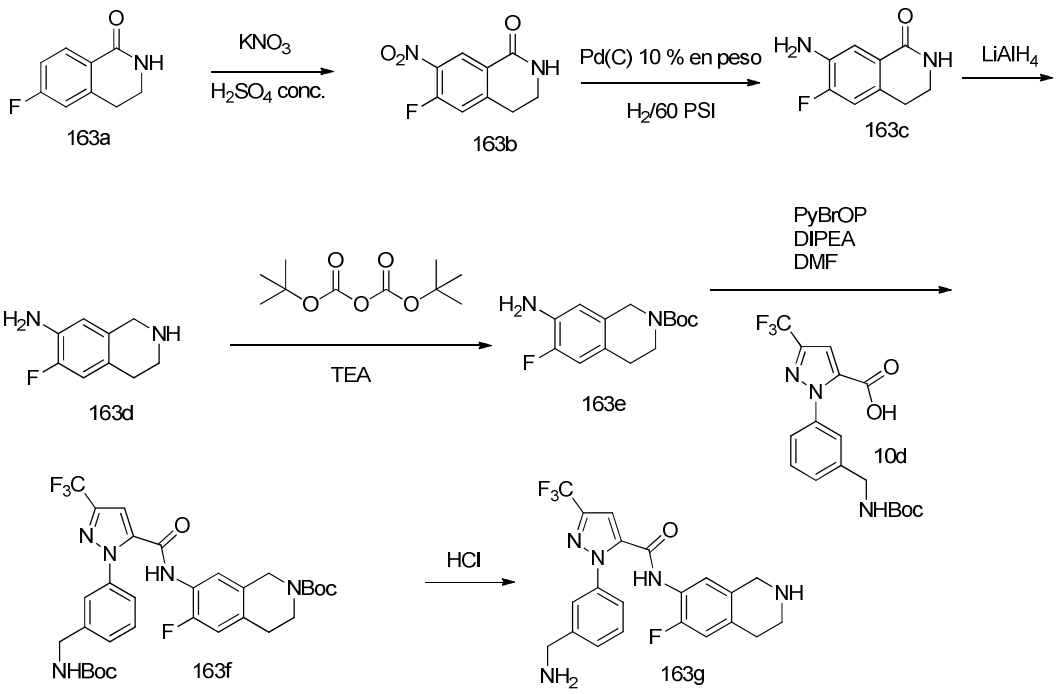
ml), se agregó ter-butil 6-amino-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**162a**) (40 mg, 0,150 mmol) (que se preparó de acuerdo con el procedimiento informado en la literatura (a) Watson, Nigel S. et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(6), 1588-1592; 2011 (b) Preparación de 3-sulfonilaminopirrolidin-2-onas como inhibidores del factor Xa. Harling, John David et al; WO 2006/108709, 19 Oct 2006), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,210 ml, 1,206 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (V) (72,0 mg, 0,151 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (2 x 30 ml), salmuera (30 ml), y se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**162b**) (49 mg, 52 %) como una película incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.33 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s,

9H); MS (ES+): 655.9 (M + 23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**162c**)

A una solución de ter-butil 6-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**162b**) (48 mg, 0,076 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (1,100 ml, 4,40 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se filtró, se lavó con hexanos. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (27,5 mg, 84 %) como un sólido blanco; ^{1}HNMR (300 MHz, metanol-*d4*) δ 7.58 – 7.28 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H); ^{19}FNMR (282 MHz, metanol-*d4*) δ -63.69, -130.74; MS (ES+): 434.08 (M + H).

Esquema 163



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**163g**)

Etapa 1: Preparación de 6-fluoro-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163b**)

A una solución fría de ácido potásico nitroperoso (4,50 g, 44,5 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (22 ml), se agregó 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163a**) (que se preparó de acuerdo con la literatura: Kurouchi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S. Otani, Y.; Ohwada, T. *Journal of Organic Chemistry* (2012), 77(20), 9313-9328) (5,45 g, 33,0 mmol) durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, luego

la solución se vertió en una mezcla de 104 g de hielo y 120 ml de agua. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua fría (300 ml) y se secó a presión reducida en P_2O_5 para obtener 6-fluoro-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163b**) (6,42 g, 93 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.43 (td, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -114.89; MS (ES^+): MS (ES+) 211.1 (M+1), 233.1 (M+Na), 443.3 (2M+Na), MS (ES-) 209.1 (M-1). Análisis calculado para $C_9H_7FN_2O_3$: C, 51.43; H, 3.36; N, 13.33; encontrado: C, 51.27; H, 3.27; N, 13.14.

Etapa 2: Preparación de 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163c**)

A una solución de 6-fluoro-7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163b**) (1,86 g, 8,85 mmol) en metanol (20 ml), se agregó paladio sobre carbón (10 %) (0,471 g, 4,43 mmol) y se hidrogenó a 60 Psi durante 3 h. El catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] para obtener 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163c**) (1,011 g, 63 % de

rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.65 (m, 1H), 7.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -130.21; MS (ES^+): MS (ES+) 181.2 (M+1), 360.08 (2M+1), 383.01 (2M+1).

Etapa 3: Preparación de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (**163d**)

Una suspensión de 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**163c**) (0,8 g, 4,44 mmol) en THF (30 ml) se trató con hidruro de litio y aluminio (22,20 ml, 22,20 mmol) (1 M en THF) a temperatura ambiente, y luego se sometió a reflujo durante 15 h. El análisis de TLC mostró que la reacción no se había completado, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó un hidruro de litio y aluminio adicional (22,20 ml, 22,20 mmol) a temperatura ambiente, luego se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con 20 % de Na2SO4 acuoso (30 ml) durante un período de 10 min a 10-15 °C, luego se diluyó con CMA50 (150 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con CMA50 (50 ml), metanol (50 ml), y el filtrado se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para

obtener 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (**163d**) (0,557 g, 3,35 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^+): MS (ES+) 167.3 (M+1).

Etapa 4: ter-butil 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163e**)

Una solución de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-amina (**163d**) (532 mg, 3,20 mmol) en diclorometano (20 ml) y MeOH (10 ml) se trató por goteo con dicarbonato de di-ter-butilo (0,710 g, 3,22 mmol) y trietilamina (TEA; 0,892 ml, 6,40 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El exceso de solvente se bombeó, se extrajo con cloroformo (2 x 75 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó en $MgSO_4$, y luego se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163e**) (0,289 g, 1,085 mmol, 33,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.31 (s, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -137.46; análisis calculado para $C_{14}H_{19}FN_2O_2$: C, 63.14; H, 7.19; N, 10.52; encontrado: C, 63.13; H, 7.23;

N, 10.47

Etapa 5: Preparación de ter-butil 7-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163f**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (150 mg, 0,389 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.5 ml), se agregaron ter-butil 7-amino-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163e**) (104 mg, 0,389 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,542 ml, 3,11 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBroP) (0,218 g, 0,467 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El exceso de DMF se retiró completamente a presión reducida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos en 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto ter-butil 7-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-fluoro-3,4-

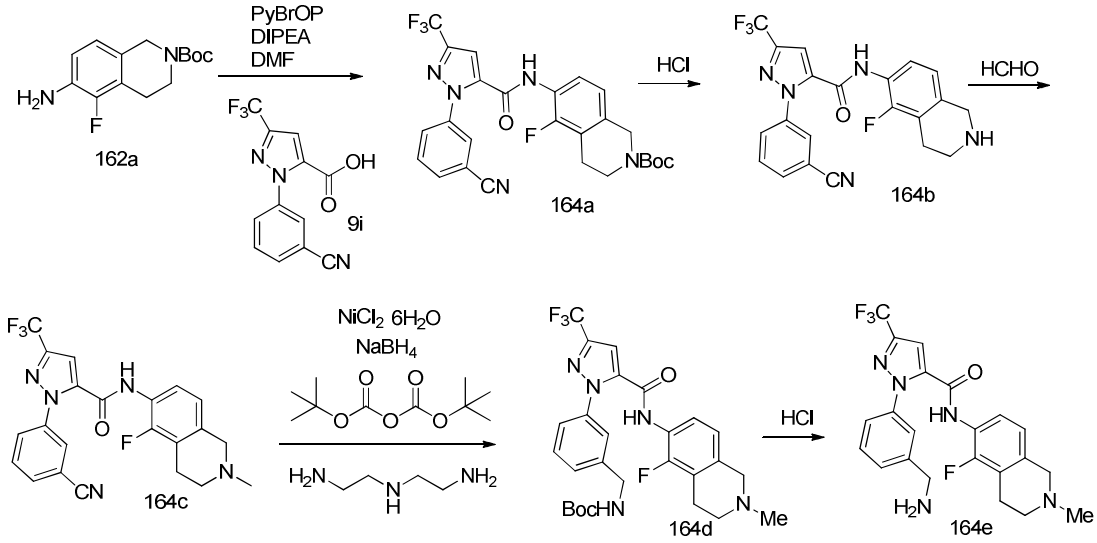
dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163f**) (116 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); MS (ES^+): MS (ES+) 656.0 (M+Na), (ES-) 631.7 (M-1); análisis calculado para $C_{31}H_{35}F_4N_5O_5$: C, 58.76; H, 5.57; N, 11.05; encontrado: C, 58.65; H, 5.65; N, 10.75

Etapa 6: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**163g**)

A una solución de ter-butil 7-(1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**163f**) (95 mg, 0,150 mmol) en dioxano (4 ml), se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (2,099 ml, 8,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, se filtró, se secó al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**163g**) (46 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.75 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.61 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.48 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7.72 (s,

2H), 7.67 - 7.43 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6-D_2O) δ 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -60.81, -123.09; MS (ES^+): MS (ES+) 434.0 (M+1), (ES-) 431.7 (M-1); análisis calculado para $C_{21}H_{19}F_4N_5O\cdot 2HCl\cdot 1.25H_2O$: C, 47.69; H, 4.48; Cl, 13.41; N, 13.24; encontrado: C, 47.39; H, 4.23; Cl, 13.78; N, 13.84.

Esquema 164



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 6-(1-(3-cianofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**164a**)

Una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (180 mg, 0,640 mmol) en DMF (6 ml) se trató con ter-butil 6-amino-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**162a**) (170 mg, 0,638 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,890 ml, 5,11 mmol) y hexafluorofosfato de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (V) (PyBrOP, 306 mg, 0,643 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml), y se secó en MgSO4, luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 2:1)] para obtener ter-butil 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**164a**) (166 mg, 49 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); MS (ES+): 552.2 (M+23).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164b**)

Una solución de ter-butil 6-(1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-5-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato (**164a**) (100 mg, 0,189 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (2,0 ml, 8,00 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 2:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164b**) (74 mg, 91%) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97 , -127.51; MS (ES+): 430.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164c**)

Una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164b**) (35 mg, 0,082 mmol) en ácido fórmico (0,3 ml) se trató con formaldehído (7,00 µl, 0,094 mmol), y luego se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo se trató con etanol y luego se volvió a concentrar (este proceso se repitió dos veces más). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 4:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164c**) (34 mg, 94 %) como una goma de color amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 8.16 – 7.68 (m, 5H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.98 , -126.90; MS (ES+): 444.2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**164d**)

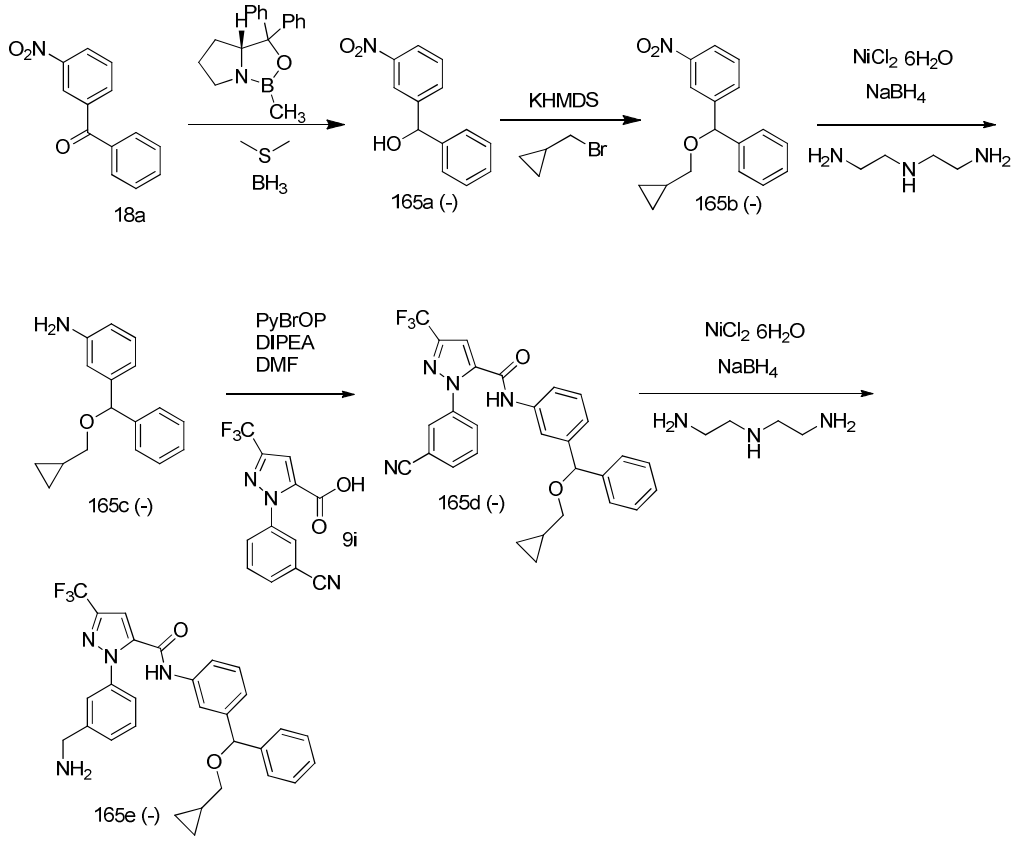
A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164c**) (30 mg, 0,068 mmol) en MeOH (2 ml) enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-

ter-butilo (45,0 mg, 0,204 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (4,0 mg, 0,017 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (16,00 mg, 0,414 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,015 ml, 0,140 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (120 ml) y se lavó con agua (60 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con cloroformo (60 ml). Los extractos combinados se secaron en MgSO4, luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**164d**) (13 mg, 35 %) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.55 – 7.28 (m, 6H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.89 (dt, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.71 , -130.50; MS (ES+): 548.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**164e**)

Una solución de ter-butil 3-(5-(5-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**164d**) (13 mg, 0,024 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (0,250 ml, 1,002 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [4 g de gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA 80 (1:0 a 1:2)] para obtener (3,9 mg, 37 %) como una goma de color amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.55 – 7.28 (m, 6H), 6.95 – 6.86 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.89 (dt, J = 7.1, 3.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -63.71 , -130.50; MS (ES+): 448.09 (M+1).

Esquema 165



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165e**)

Etapa 1: Preparación de (-)-(3-nitrofenil)(fenil)metanol (**165a**)

A una solución fría [(-40 °C (acetonitrilo/hielo seco)] y agitada de (3-nitrofenil)(fenil)metanona (**18a**) (4 g, 17,60 mmol) en THF (150 ml), se agregó por goteo (R)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (4,40 ml, 4,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en un flujo positivo de nitrógeno; luego se agregó lentamente el complejo borano-sulfuro de metilo (17,60 ml, 35,2 mmol) en un

flujo positivo de nitrógeno durante un período de 1 h. La reacción se agitó a -40 °C durante 2 h. El análisis de TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 60 ml de metanol a -40 °C, y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se trató con gel de sílice; se preparó la suspensión a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (-)-(3-nitrofenil)(fenil)metanol (**165a**) (3,808 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.78 (m, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H); MS (ES-) 457.3 (2M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 40.65 [$CHCl_3$, 1.23].

Literatura: Para estereoquímica absoluta, véase, Truppo, M.; Morley, K.; Pollard, D.; Devine, P.; Edited by Whittall, J.; Sutton, P.; *Practical Methods for Biocatalysis and Biotransformations* (2010), 288-290.

Etapa 2: Preparación de (-)-1-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**165b**)

A una solución agitada de (-)-(3-

nitrofenil)(fenil)metanol (**165a**) (3,8 g, 16,58 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C, se agregó KHMDS (0,5 M en tolueno) (39,8 ml, 19,89 mmol) (bromometil)ciclopropano (6,43 ml, 66,3 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 h en un flujo positivo de nitrógeno. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/8, v/v) mostró que la conversión se había completado. La reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (-)-1-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**165b**) (0,224 g, 5 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.17 (m, 5H), 5.63 (s, 1H), 3.21 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.02 (dddd, J = 10.0, 6.7, 4.0, 1.6 Hz, 1H), 0.41 (ddd, J = 8.0, 3.9, 2.0 Hz, 2H), 0.10 (ddd, J = 6.0, 4.7, 3.2 Hz, 2H); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 28.57 [$CHCl_3$, 1.905]

Etapa 3: Preparación de (-)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**165c**)

A una solución agitada de (-)-1-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**165b**) (0,211 g, 0,745 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,089 g, 0,372 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,169 g, 4,47 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/8, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,805 ml, 7,45 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos más antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con NH_4Cl saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (-)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**165c**) (0,141 g, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.23 - 7.12 (m, 4H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.25 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.90 (s, 2H, D_2O intercambiable), 3.14 - 2.98 (m, 2H),

1.01 - 0.80 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), 0.06 - -0.07 (m, 2H); MS (ES+) 254.2 (M+1), 276.2 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 5.68 [$CHCl_3$, 1.055].

Etapa 4: Preparación de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165d**)

A un matraz de un solo cuello de 100 ml que se cargó con ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,210 g, 0,746 mmol), (-)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**165c**) (0,126 g, 0,497 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,278 g, 0,597 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (6 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,433 ml, 2,487 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con solución saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener (-)-1-(3-

cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165d**) (0,234 g, 91 % de rendimiento) como un sólido ceroso incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 6H), 7.14 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.24 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.55 - 0.38 (m, 2H), 0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ - 60.97; MS (ES^+): MS (ES+) 517.3 (M+1), 539.2 (M+Cl), MS (ES-) 515.2 (M-1); rotación óptica: rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.24 [$CHCl_3$, 1.285].

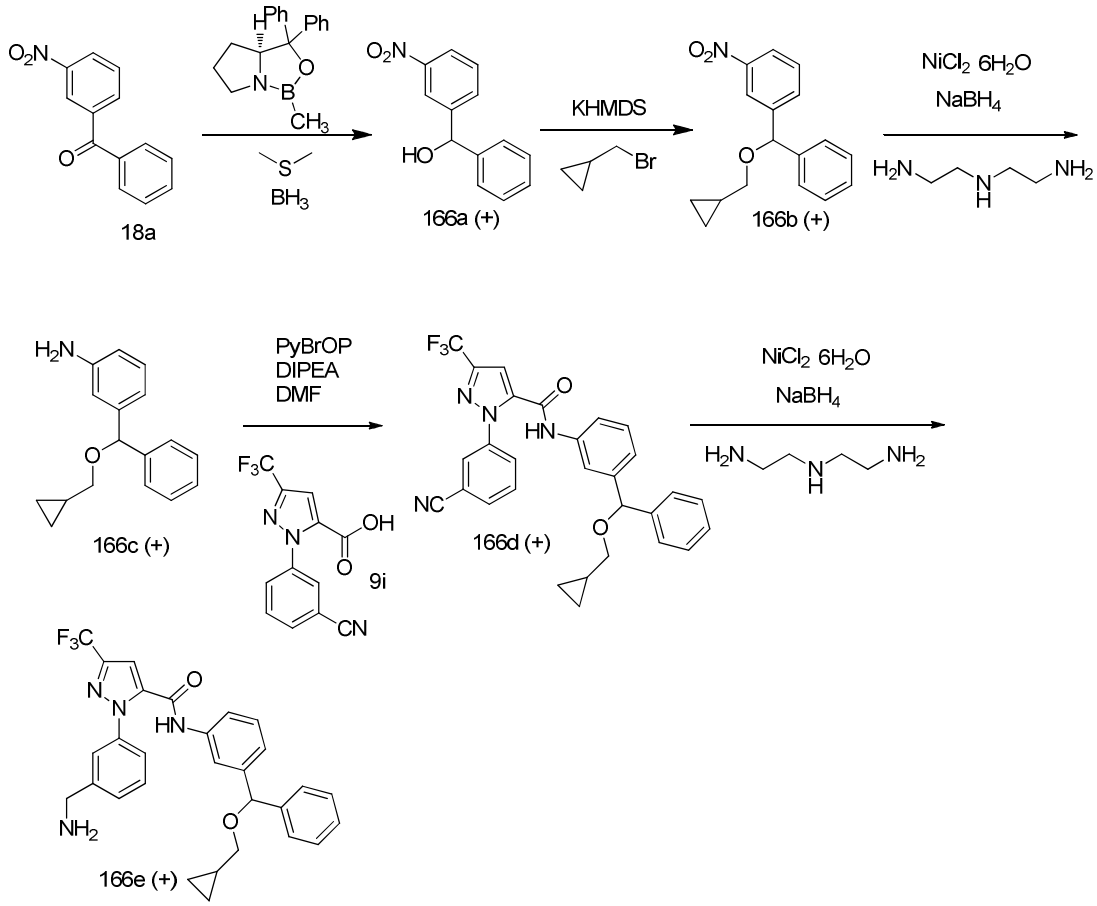
Etapa 5: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165e**)

A una solución agitada de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165d**) (0,183 g, 0,354 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,105 g, 0,443 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,107 g, 2,83 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El análisis de TLC (metanol/cloroformo, 1/9, v/v) mostró que la reacción se

había completado; en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,383 ml, 3,54 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol/cloroformo)] para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**165e**) (122 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.63 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 7H), 7.13 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 6.7, 1.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.15 - 0.97 (m, 1H), 0.46 (ddd, J = 8.5, 3.2, 2.1 Hz, 2H), 0.15 (dt, J = 4.2, 3.1 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72; MS (ES^+): MS (ES+) 521.3 (M+1), MS (ES-) 519.3 (M-1); HPLC quiral: 59,69 % de ee determinado mediante HPLC con una columna Chiralpak AD-H (isopropanol/hexanos = 80:20, 0,8 ml/min, que se eluyó con 0,1 % de trietilamina, uv 250 nM): Rt = 6,58 min (secundario), Rt = 5,90 min (principal);

rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 2.64 [$CHCl_3$, 1.06]; análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_3N_4O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 65.77; H, 5.33; N, 10.58; encontrado: C, 65.81; H, 5.30; N, 10.70.

Esquema 166



Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166e**)

Etapa 1: Preparación de (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanol (**166a**)

A una solución agitada de (3-nitrofenil)(fenil)metanona

(**18a**) (3,95 g, 17,38 mmol) en THF (60 ml), enfriada hasta -40 °C (acetonitrilo/hielo seco) en un flujo positivo de nitrógeno, se agregó (S)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (4,35 ml, 4,35 mmol) y se agitó durante 1 h, luego se agregó lentamente el complejo borano-sulfuro de metilo (17,38 ml, 34,8 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno. La reacción se agitó a -40 °C durante 3 h. El análisis de TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con 60 ml de metanol a 0 °C, y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se trató con gel de sílice; se preparó la suspensión a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanol (**166a**) (3,73 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (ddt, J = 7.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 6.25 (d, J = 4.1 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 5.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 45.97 [$CHCl_3$, 1.34].

Etapa 2: Preparación de (+)-1-

((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**166b**)

A una solución agitada de (+)-(3-nitrofenil)(fenil)metanol (**166a**) (1,885 g, 8,22 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C, se agregaron KHMDS (0,5 M en tolueno) (19,74 ml, 9,87 mmol), (bromometil)ciclopropano (3,19 ml, 32,9 mmol) y se agitó a 0 °C durante 3 h en un flujo positivo de nitrógeno. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 2/8, v/v) mostró que la conversión se había completado. La reacción se inactivó cuidadosamente con NH4Cl saturado (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (+)-1-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**166b**) (137 mg, 6 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.27 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.68 (ddt, J = 7.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (dddd, J = 13.3, 6.8, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 0.67 - 0.46 (m, 2H), 0.29 - 0.12 (m, 2H); MS (ES+) 306.2 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 36.07 [$CHCl_3$, 0.755].

Etapa 3: Preparación de (+)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**166c**)

A una solución agitada de (-)-1-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)-3-nitrobenceno (**166b**) (133 mg, 0,469 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,056 g, 0,235 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,107 g, 2,82 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 23 min a 0 °C. El análisis de TLC (acetato de etilo/hexanos, 5/95, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,507 ml, 4,69 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de que se evaporara el solvente. El residuo se trató con NH_4Cl saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, y el exceso de solventes se bombeó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo/hexanos)] para obtener (+)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**166c**) (101 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-d) δ 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 - 6.69 (m, 2H), 6.56 (ddd, J =

7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.31 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 1.12 (ttt, J = 8.0, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 0.62 - 0.45 (m, 2H), 0.18 (dt, J = 6.0, 4.4 Hz, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 254.2 (M+1), 276.2 (M+Na), MS (ES-) 515.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 6.868 [$CHCl_3$, 1.19].

Etapa 4: Preparación de (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166d**)

A un matraz de un solo cuello de 100 ml que contenía ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (155 mg, 0,551 mmol), (+)-3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)anilina (**166c**) (0,093 g, 0,367 mmol), fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 0,205 g, 0,441 mmol), se agregaron sucesivamente N,N-dimetilformamida (4,26 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,320 ml, 1,835 mmol) en un flujo positivo de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en un flujo positivo de la atmósfera de nitrógeno. El exceso de DMF se bombeó a presión reducida. El residuo se trató con agua (30 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo luego se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel

de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166d**) (172 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.17 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.46 - 7.21 (m, 6H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 1H), 0.57 - 0.40 (m, 2H), 0.15 (tdd, J = 4.2, 2.6, 1.6 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.96; MS (ES^+): MS (ES+) 539.3 (M+1), MS (ES-) 515.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 0.84 [$CHCl_3$, 0.955].

Etapa 5: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

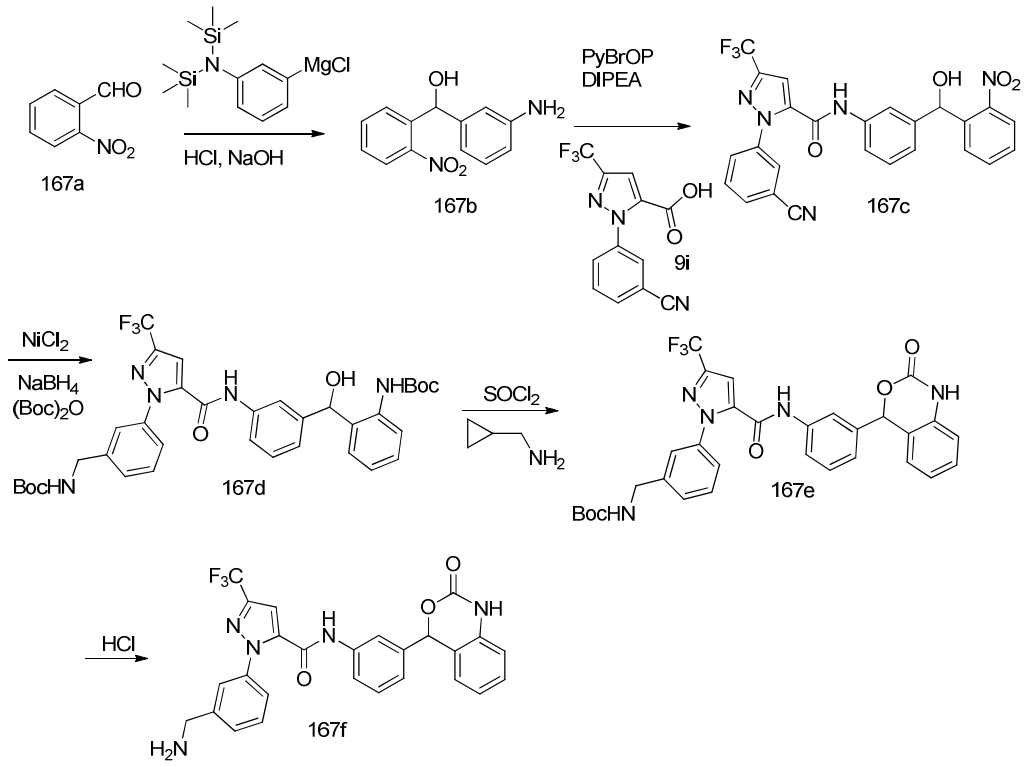
A una solución agitada de (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166e**)

A una solución de (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166d**) (0,151 g, 0,292 mmol) en metanol anhidro (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó

cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,087 g, 0,365 mmol), y luego borohidruro de sodio (0,088 g, 2,339 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, el análisis de TLC (metanol/cloroformo, 1/9, v/v) mostró que la reacción se había completado; en ese momento se agregó N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,316 ml, 2,92 mmol). El exceso de metanol se bombeó a presión reducida. La mezcla de reacción se trató con NH_4Cl saturado (30 ml), y el producto se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml), la capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [(25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % metanol/cloroformo)] para obtener (+)-1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclopropilmetoxi)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**166e**) (107 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 7H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 2H), 1.05 (m, 1H), 0.46 (dq, J = 8.5, 3.5, 2.6 Hz, 2H), 0.19 - 0.09 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72.; MS (ES^+): MS (ES+) 521.3 (M+1), MS (ES-) 519.3 (M-1); HPLC quiral: 72,95% de ee determinado

mediante HPLC con una columna Chiralpak AD-H (isopropanol/hexanos = 20:80, 0,8 ml/min, que se eluyó con 0,1 % de trietilamina, uv 250 nM): Rt = 5,97 min (secundario), Rt = 6,52 min (principal). Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 3.018 [$CHCl_3$, 1.06]; análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_3N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$: C, 66.34; H, 5.28; N, 10.67; encontrado: C, 66.23; H, 5.30; N, 10.38.

Esquema 167



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**167f**)

Etapa 1: Preparación de (3-aminofenil)(2-nitrofenil)metanol

(**167b**)

A una solución de 2-nitrobenzaldehído (**167a**) (4,63 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (36,0 ml, 36,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 N (acuoso, 75 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se neutralizó con NaOH (2 N, acuoso) a pH = ~ 8 y se extrajo acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en $MgSO_4$, y luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener (3-aminofenil)(2-nitrofenil)metanol (**167b**) (3,76 g, 51 %). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.41 (ddd, *J* = 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.04 (s, 2H); MS (ES+): 267.2 (M + Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**167c**)

Una solución de (3-aminofenil)(2-nitrofenil)metanol (**167b**) (3,6 g, 14,74 mmol) en DMF (75 ml) se trató con ácido

1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (4,14 g, 14,74 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (21,00 ml, 121 mmol) y hexafluorofosfato(V) de bromotripirrolidin-1-ilfosfonio (PyBrOP, 7,01 g, 14,74 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (2 x 120 ml) y salmuera (120 ml), y se secó en $MgSO_4$, y se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**167c**) (3,45 g, 46 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 4H), 7.65 – 7.49 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.96; MS (ES+): 530.2 (M + Na).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-((3-((2-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167d**)

Una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(2-nitrofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**167c**) (3,309 g, 6,52 mmol) en MeOH (110 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (5,75 g, 26,1 mmol), cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,834 g, 3,51 mmol), y luego se agregó lentamente borohidruro de sodio (2,52 g, 65,2 mmol) durante 5 min, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (3,30 ml, 30,3 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (120 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en $MgSO_4$, y luego se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-((3-((2-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167d**) (975 mg, 22 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 – 7.18 (m, 11H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82; MS

(ES+): 704.4 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167e**)

Una solución de ter-butil 3-(5-((3-((2-ter-butiloxicarbonilaminofenil)(hidroxi)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167d**) (970 mg, 1,402 mmol) en diclorometano (28 ml) a 0°C se trató con cloruro de tionilo (0,220 ml, 2,97 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con trietilamina (1,30 ml, 9,33 mmol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se trató con ciclopropilmetanamina (2,70 ml, 30,2 mmol) y se concentró para retirar la mayor parte de diclorometano, y luego se agregó acetonitrilo (21 ml), se agitó a 70 °C durante 14 h y se concentró hasta secarse. El residuo se trató con cloroformo (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó en $MgSO_4$, y luego se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash en 25 g de gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1) para obtener ter-butil 3-(5-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167e**) (255 mg, 30 %) como un sólido blancuzco, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H),

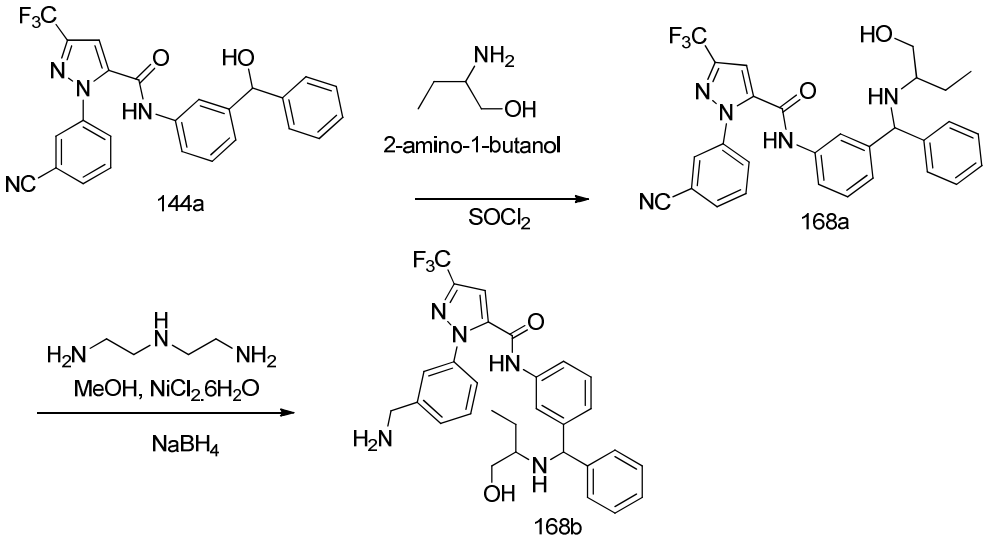
10.35 (s, 1H), 8.12 – 7.25 (m, 10H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 – 6.87 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+): 630.3 (M+Na).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**167f**)

Una solución de ter-butil 3-(5-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**167e**) (120 mg, 0,198 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se trató lentamente con cloruro de hidrógeno (2,2 ml, 8,8 mmol, 4 M en 1,4-dioxano), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos, se decantó, se lavó con hexanos y se volvió a decantar. El producto crudo insoluble se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/CMA80 (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**167f**) (33 mg) como una goma incolora como una base libre; el producto purificado (**167f**) (31 mg, 33 %) se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con HCl 4 N (acuoso, 0,06 ml), y luego se concentró hasta secarse para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (33 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (D_2O ex NMR, 300 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.73 – 7.49 (m, 7H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d6*) δ -60.80; MS (ES+): 508.2 (M + H); IR (pelet de KBr cm^{-1}): 3441, 3256, 1700, 1601, 1558, 1491, 1246; análisis calculado para $C_{26}H_{20}F_3N_5O_3 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$: C, 53.02; H, 4.45; N, 11.89; encontrado: C, 53.22; H, 4.37; N, 11.33.

Esquema 168



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-

hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,5 g, 4,33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó 2-amino-1-butanol (0,96 g, 10,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-amino-1-butanol (0,964 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168a**) (0,42 g, 36 %) como un semisólido blancuzco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H),

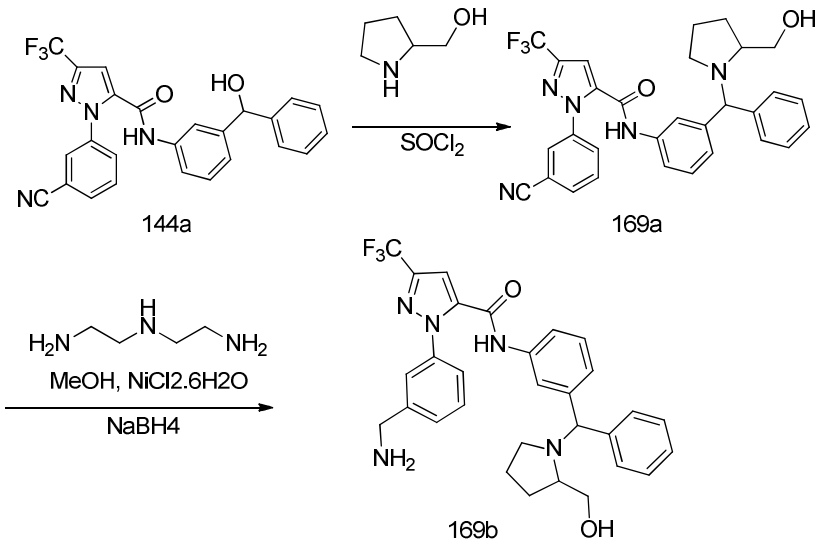
7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.40 (td, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.48 (dt, *J* = 6.5, 5.3 Hz, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 0.80 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 3H); MS (ES-) 532.8 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168a**) (0,42 g, 0,74 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,21 g, 0,89 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,16 g, 4,44 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,19 g, 1,85 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (65 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-

il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168b**) (0,2 g, 50 %) como un polvo amarillo. Este material se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con metanol en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxibutan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**168b**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 – 10.57 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 4H), 7.35 – 7.13 (m, 6H), 4.96 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.49 – 3.30 (m, 2H), 2.28 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.40 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.71; MS (ES+) 538-04 (M+1); (ES-) 536.4 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$: C, 63.72; H, 5.72; N, 12.81; encontrado: C, 64.02; H, 5.69; N, 12.63.

Esquema 169



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169b**)

Etapa 1: 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó pirrolidin-2-il-metanol (1,093 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó pirrolidin-2-il-metanol (1,093 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a

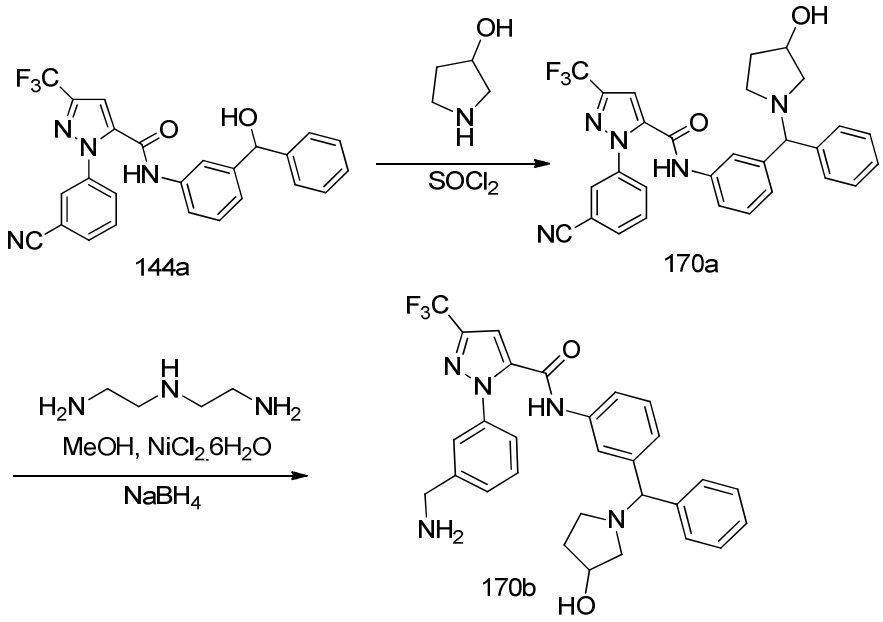
reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169a**) (1,0 g, 83 %) como un aceite amarronado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.12 (m, 1H), 8.00 (dq, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (ddt, *J* = 8.2, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.17 (m, 5H), 4.73 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 22.8, 10.8, 5.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.81 – 1.59 (m, 4H); MS (ES-) 544.3 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169a**) (1,0 g, 1,834 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se

agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,547g, 2,303 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,416 g, 11,0 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,473 g, 4,585 mmol), y se agitó durante 0,5 h adicional. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**169b**) (0,25 g, 25 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 4H), 7.41 (td, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 3H), 7.24 (dddd, *J* = 17.1, 10.8, 7.4, 3.2 Hz, 6H), 4.72 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.03 (dd, *J* = 22.4, 9.8 Hz, 1H), 2.89 – 2.66 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 22.5 Hz, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.73, -60.74; MS (ES+) 550.4 (M+1); (ES-) 548.4 (M-1) 584.4, (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 58.77; H, 5.59; N, 11.42; encontrado: C, 59.10; H, 5.54; N, 11.25.

Esquema 170



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó pirrolidin-3-ol (0,94 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó pirrolidin-3-ol (0,94 g,

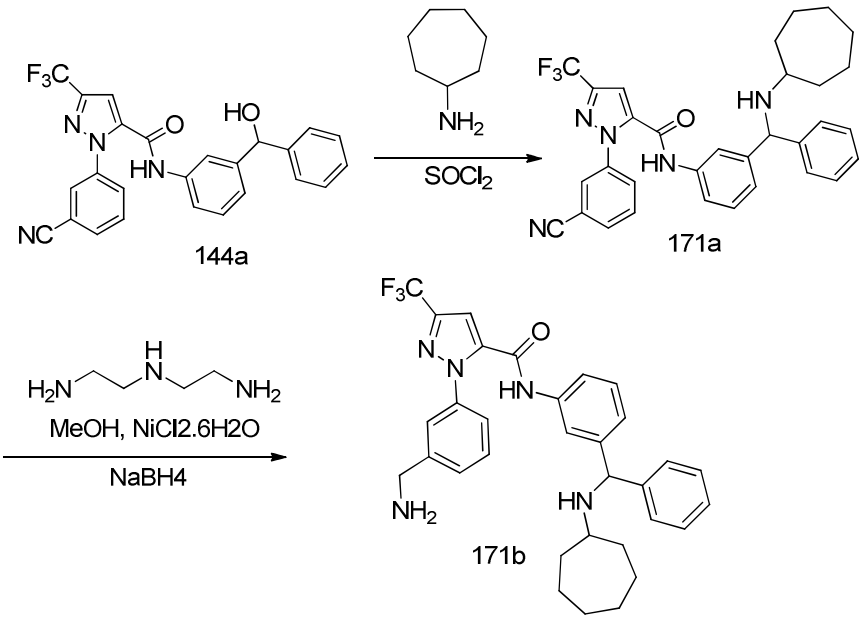
10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170a**) (0,6 g, 52 %) como un aceite amarronado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 3H), 7.56 (dt, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 4.1, 2.4 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 2.59 (dt, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.15 (m, 2H), 2.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H); MS (ES-) 530.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170a**) (0,6 gm 1,28

mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,32 g, 1,35 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,25 g, 6,77 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,29 g, 2,822 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**170b**) (0,15 g, 22 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 – 10.66 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.38 – 2.17 (m, 1H), 1.98 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.56 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.76; MS (ES+) 536.4 (M+1); (ES-) 535.1 (M-1); 570.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 58.14; H, 5.38; N, 11.69; encontrado: C, 58.37; H, 5.27; N, 11.82.

Esquema 171



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**171b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**171a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a)** (1,0 g, 2,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó cicloheptilamina (1,2 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en

acetonitrilo (20 ml), y se agregó cicloheptilamina (1,2 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**171a**) (1,01 g, 84 %) como un polvo amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 2H), 1.50 – 1.34 (m, 4H), 1.28 – 1.19 (m, 4H); MS (ES-) 556.3 (M-1).

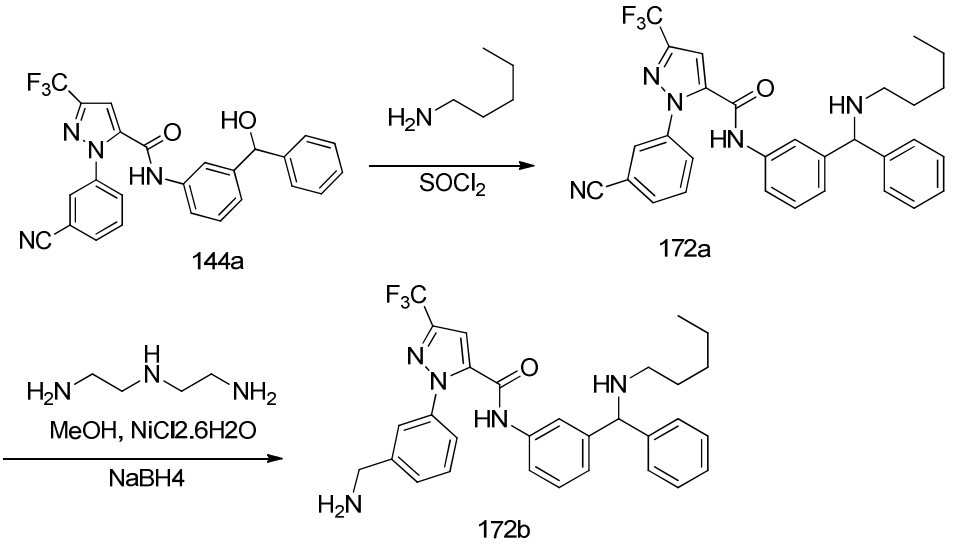
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**171b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**171a**) (1,0 g, 1,783 mmol) en MeOH (25 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,532 g, 2,241 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,406 g, 10,758 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,739 g, 7,172 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((cicloheptilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**171b**) (0,41 g, 41 %) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 4H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 4H), 1.44 – 1.27 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.74; MS(ES+) 562.5 (M+1); (ES-) 596.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{32}H_{34}F_3N_5O \cdot H_2O$: C, 66.31; H, 6.26; N, 12.08; encontrado: C, 66.47; H, 6.26; N, 11.76.

Esquema 172



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((pentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**172b**)

Etapa 1: Preparación de [3-(pentilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**172a**)

A una solución de [3-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó amilamina (0,941 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó amilamina (0,941 g, 10,81 mmol). La mezcla

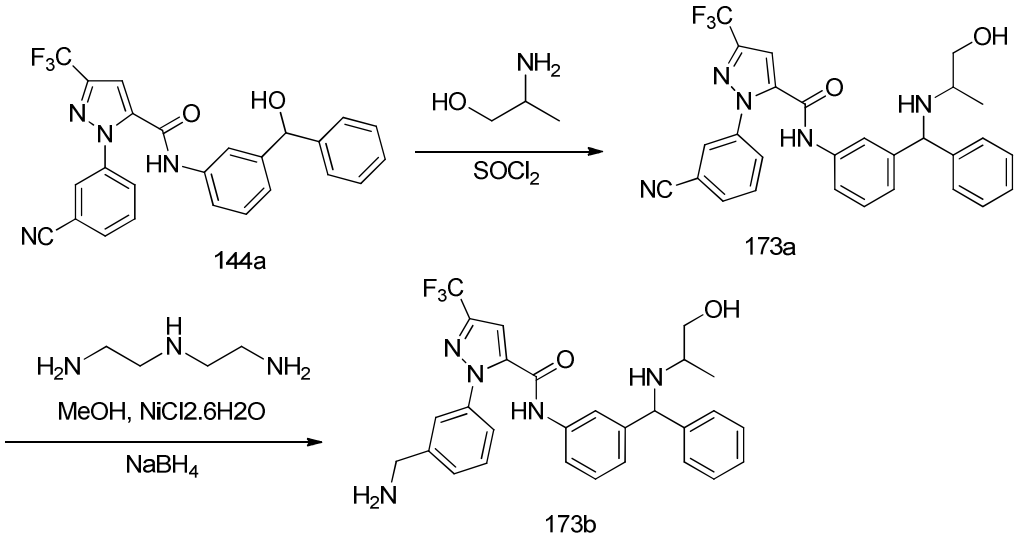
de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener [3-(pentilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**172a**) (1,050 gm) como un polvo amarillo; MS (ES) 530.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((pentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**172b**)

A una solución de [3-(pentilamino-fenil-metil)-fenil]-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (**172a**) (1,0 g, 1,882 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,53 g, 2,258 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,42 g, 11,292 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,48 g, 4,705 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna flash dos veces (66 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((pentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**172b**) (0,020 gm) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.22 (q, *J* = 3.5 Hz, 4H), 0.90 – 0.77 (m, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75; MS(ES+) 536.4 (M+1); (ES-) 534.4 (M-1), 570.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_5O \cdot 1.25H_2O$: C, 64.04; H, 6.27; N, 12.45; encontrado: C, 64.08; H, 6.13; N, 11.73.

Esquema 173



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**173b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**173a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 2-metil etanolamina (0,812 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-metil etanolamina (0,812 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxipropan-2-

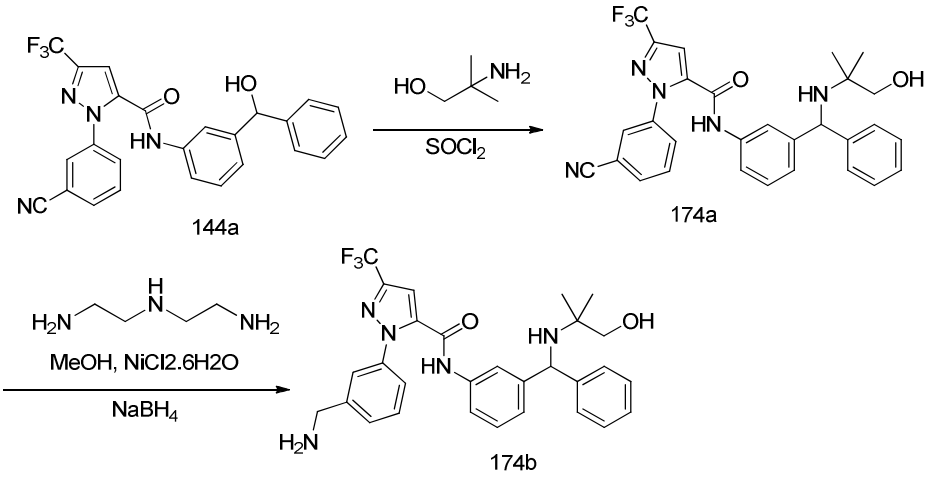
il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**173a**) (0,88 gm) como un líquido blancuzco pegajoso; MS (ES-) 518.3.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**173b**)

A una solución de {3-[(2-hidroxi-1-metil-etilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,8 g, 1,539 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,491 g, 2,068 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,349 g, 9,234 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,635 g, 6,156 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash dos veces (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**173b**) (0,180 gm) como un sólido amarillento claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.40

(ddd, *J* = 7.9, 3.6, 1.7 Hz, 3H), 7.34 – 7.14 (m, 5H), 5.64 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (dd, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H) ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.76; MS(ES+) 524.4 (M+1); (ES-) 558.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2H_2O$: C, 60.10; H, 5.76; N, 12.52; encontrado: C, 60.07; H, 5.70; N, 12.03.

Esquema 174



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50

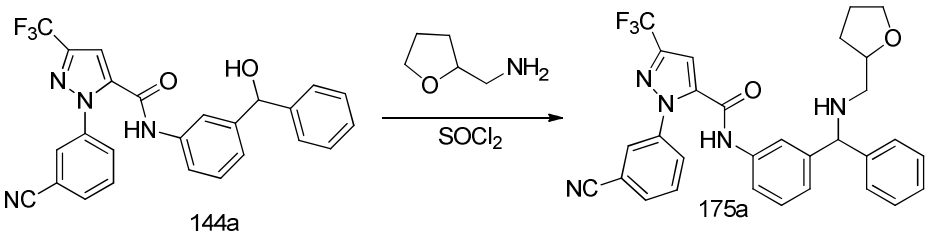
ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 2-amino-2-metil-1-propanol (0,964 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-amino-2-metil-1-propanol (0,964 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174a**) (0,9 gm) como un semisólido amarillo pegajoso; MS (ES-) 532.3(M-1).

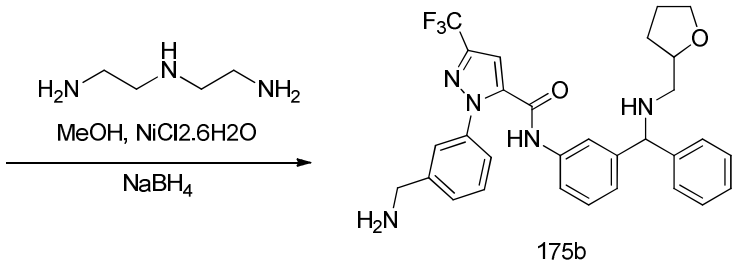
Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174a**) (0,9 g, 1,68

mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,479 g, 2,016 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,38 g, 10,08 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,46 g, 4,5 mmol), y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (65 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**174b**) (0.100 gm) como un cristal blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 0.86 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.73; MS(ES+) 538.4 (M+1); (ES-) 536.4 (M-1), 572.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot 0.75H_2O$: C, 63.20; H, 5.76; N, 12.71; encontrado: C, 63.11; H, 5.79; N, 12.02.

Esquema 175





Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó C-(tetrahidro-furan-2-il)-metilamina (1,093 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó C-(tetrahidro-furan-2-il)-metilamina (1,093

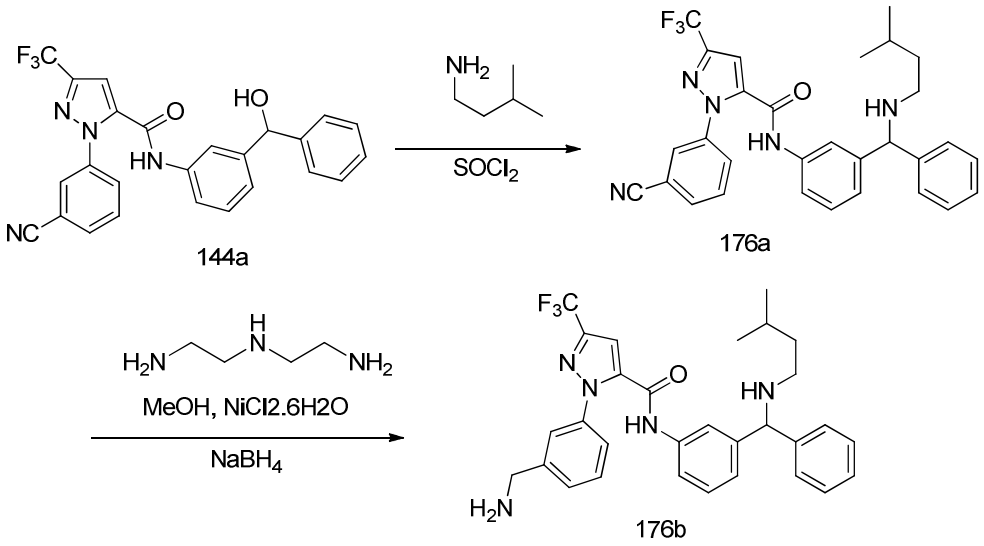
g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175a**) (1,1 gm) como un aceite amarillo-marrón MS (ES-) 544.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175a**) (1,0 g, 1,833 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,544 g, 2,291 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,416 g, 10,998 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,756 g, 7,332 mmol), y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se

concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil(((tetrahidrofuran-2-il)metil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**175b**) (0,280 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.73 – 7.07 (m, 14H), 4.79 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 1H), 2.51 – 2.40 (m, 2H), 1.82 (ddt, *J* = 33.3, 13.6, 6.8 Hz, 3H), 1.51 (dq, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75; MS(ES+) 550.4 (M+1); (ES-) 548.4 (M-1), 584.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O_2 \cdot 1.25H_2O$: C, 62.98; H, 5.73; N, 12.24; encontrado: C, 62.85; H, 5.57; N, 12.03.

Esquema 176



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó isoamilamina (0,94 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó

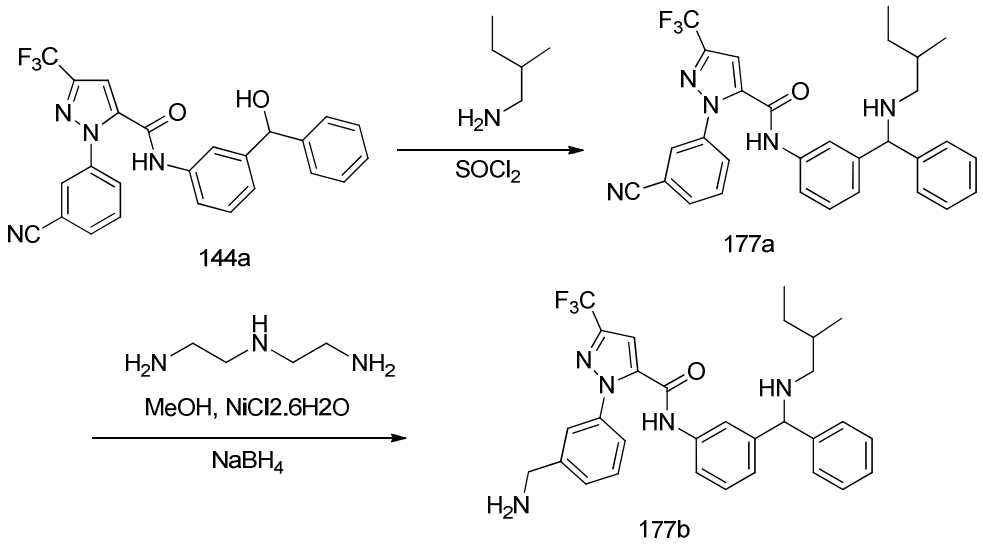
isoamilamina (0,94 gm, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176a**) (1,0 gm) como un aceite amarillo; MS (ES-) 530.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176a**) (1,0 g, 1,882 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,53 g, 2,258 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (42 g, 11,292 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,48 g, 4,705 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró

al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((isopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**176b**) (0,350 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 7.52 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (ddt, *J* = 5.0, 3.9, 1.9 Hz, 3H), 7.31 – 7.12 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 1.60 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.73; MS(ES+) 536.4 (M+1); (ES-) 570.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_5O \cdot 1.25H_2O$: C, 64.56; H, 6.23; N, 12.55; encontrado: C, 64.42; H, 6.00; N, 12.53.

Esquema 177



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**177b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**177a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 2-metil-butilamina (0,942 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-

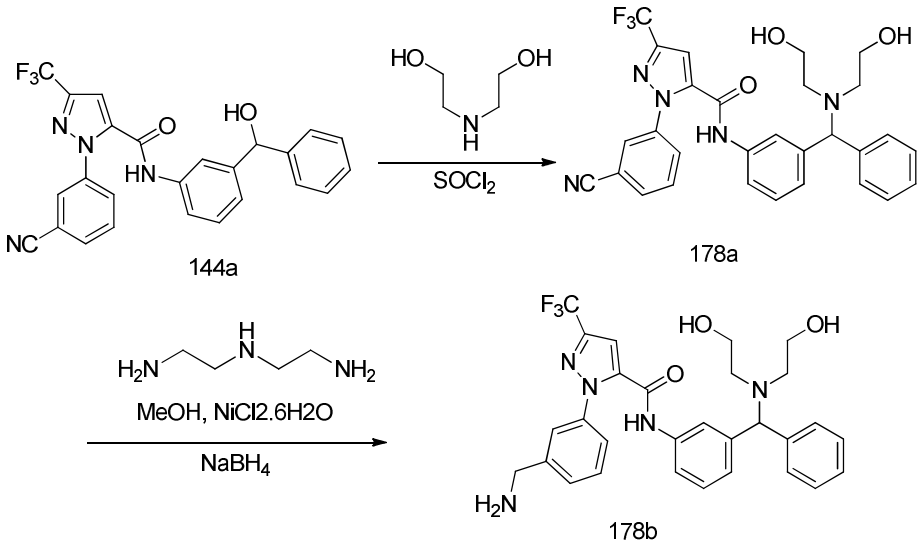
metil-butilamina (0,942 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**177a**) (0,8 gm) como un aceite amarillo; MS (ES-) 530.3 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**177b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida obtenida (**177a**) (0,8 g, 1,505 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,43 g, 1,806 mmol), y se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,34 g, 9,03 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,388 g, 3,762 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró

al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-metilbutil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**177b**) (0,400 gm) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.67 – 7.11 (m, 14H), 4.71 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.39 – 2.14 (m, 2H), 1.57 – 1.32 (m, 2H), 1.07 (dt, *J* = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 0.92 – 0.71 (m, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.35; MS(ES+) 536.4 (M+1); (ES-) 570.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{32}F_3N_5O \cdot 0.75H_2O$: C, 65.62; H, 6.15; N, 12.75; encontrado: C, 65.62; H, 6.25; N, 12.03.

Esquema 178



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-

hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-((bis(2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178a**)

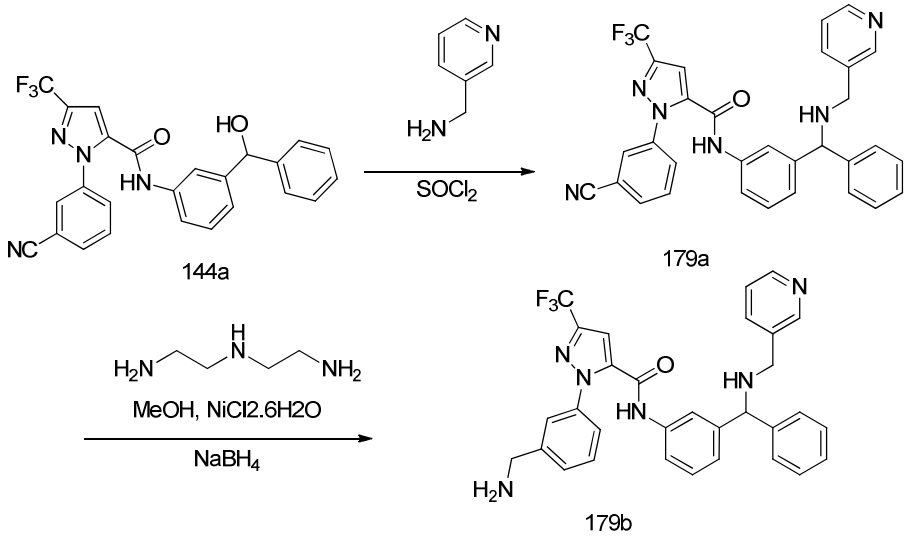
A una solución de (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (1,13 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (1,13 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((bis(2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178a**) (0,500 gm) como un aceite amarillo. (MS) (ES-) 548.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178b**)

A una solución de N-(3-((bis(2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178a**) (0,5 g, 0,910 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,25 g, 1,092 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,20 g, 5,46 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,23 g, 2,275 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((bis(2-hidroxietil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**178b**) (0,080 gm) como un cristal blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.74 – 7.33 (m, 10H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.57; MS (ES+) 554.4 (M+1); (ES-) 552.3 (M-1), 588.3 (M+Cl); análisis calculado

para $C_{29}H_{30}F_3N_5O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: C, 54.08; H, 5.79; N, 10.87; encontrado: C, 54.03; H, 5.78; N, 11.01.

Esquema 179



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó C-piridin-3-il-metilamina

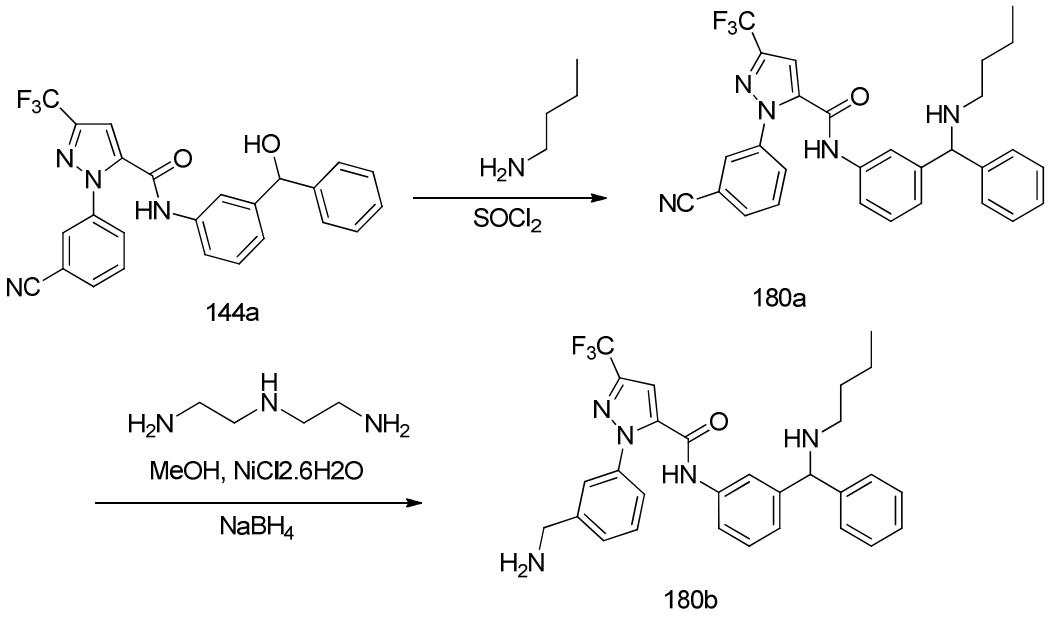
(1,168 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó C-piridin-3-il-metilamina (1,168 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179a**) (0,580 gm) como un sólido blanco; MS (ES-) 551.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179a**) (0,5 g, 0,9048 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,25 g, 1,085 mmol), y se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,26 g, 5,428 mmol) durante un período

de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,23 g, 2,262 mmol), y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-3-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**179b**) (0,055 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 4.74 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.62 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.43; MS (ES+) 557.4 (M+1); (ES-) 555.4 (M-1), 591.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{27}F_3N_6O \cdot HCl \cdot 3.25H_2O$: C, 57.14; H, 5.34; N, 12.90; encontrado: C, 57.37; H, 5.14; N, 12.33.

Esquema 180



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó butilamina (0,79 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se

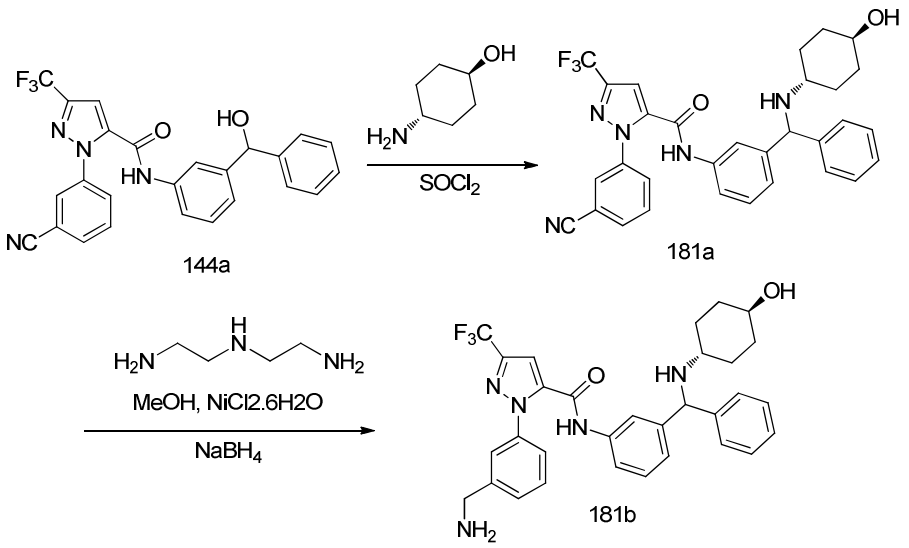
disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó butilamina (0,79 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180a**) (0,960 gm) como un aceite marrón; MS (ES-) 516.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180b**)

A una solución de N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180a**) (0,960 g, 1,856 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,551 g, 2,32 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,421 g, 11,136 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,478 g, 4,527 mmol), y luego se

agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((butilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**180b**) (0,040 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.34 – 7.12 (m, 5H), 4.76 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 522.4 (M+1); (ES-) 520.3 (M-1), 556.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{30}F_3N_5O \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 60.00; H, 5.82; N, 12.06; encontrado: C, 60.34; H, 5.95; N, 11.52.

Esquema 181



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**181b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**181a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 4-amino-ciclohexanol (1,25 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó trans-4-amino-ciclohexanol (1,25 g, 10,81 mmol). La mezcla de

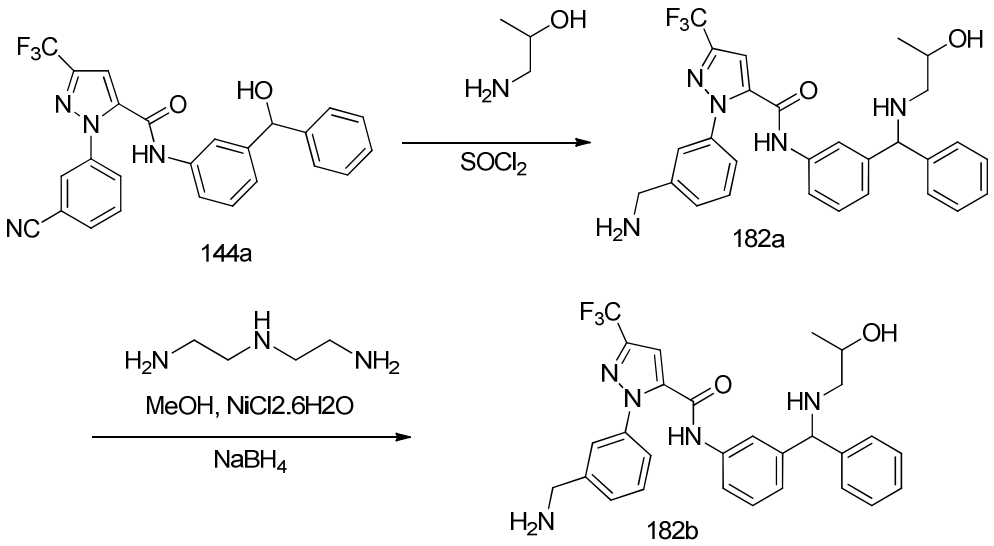
reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**181a**) (0,600 gm) como un sólido amarronado; MS (ES-) 558.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**181b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**181a**) (0,600 g, 1,072 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,3 g, 2,32 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,2 g, 6,432 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,276 g, 2,68 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de

reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((((trans)-4-hidroxiciclohexil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**181b**) (0,140 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 3H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.31 – 2.11 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.18 – 0.86 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.73; MS (ES+) 564.4 (M+1); (ES-) 562.5 (M-1), 598.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O_2 \cdot 2.25H_2O$: C, 61.63; H, 6.09; N, 11.59; encontrado: C, 61.69; H, 5.89; N, 11.38.

Esquema 182



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**182b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**182a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 1-amino-propan-2-ol (0,811 g, 10,81 mmol), y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 1-amino-propan-2-ol (0,811 g, 10,81 mmol). La mezcla de

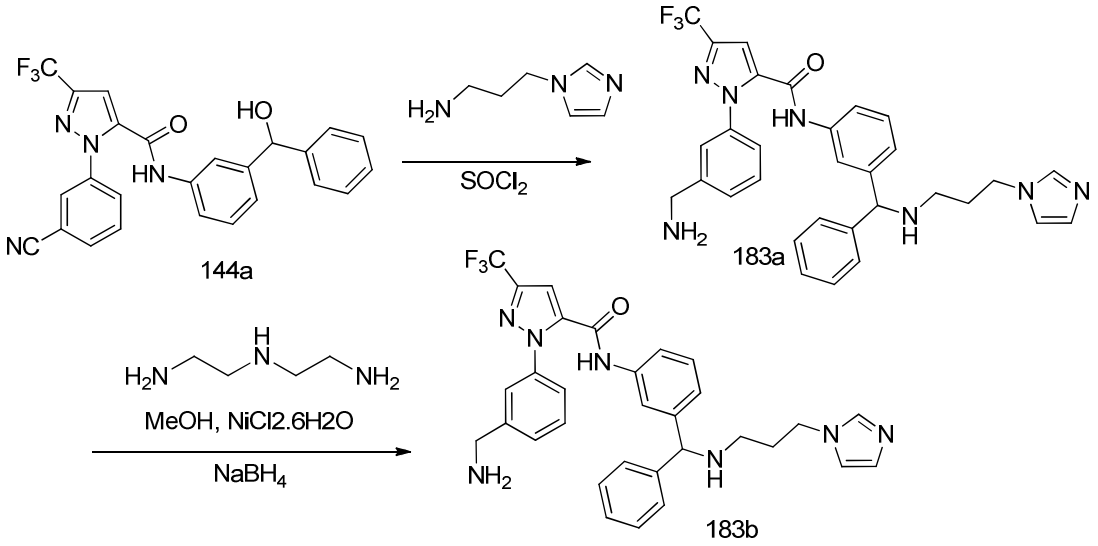
reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**182a**) (0,600 gm) como un aceite amarronado; MS (ES-) 518.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**182b**)

A una solución de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida obtenida (**182a**) (0,600 g, 1,154 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,32 g, 1,38 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,26 g, 6,924 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,29 g, 2,885 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de

reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**182b**) (0,020 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 – 7.34 (m, 8H), 7.33 – 7.15 (m, 5H), 4.75 (s, 1H), 4.68 – 4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (q, J = 6.7, 6.3 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.74; MS (ES+) 524.4 (M+1); (ES-) 522.3 (M-1), 558.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot 2.75H_2O$: C, 58.68; H, 5.89; N, 12.22; encontrado: C, 59.01; H, 5.60; N, 11.89.

Esquema 183



Preparación de N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 3-imidazol-1-il-propilamina (1,35 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20

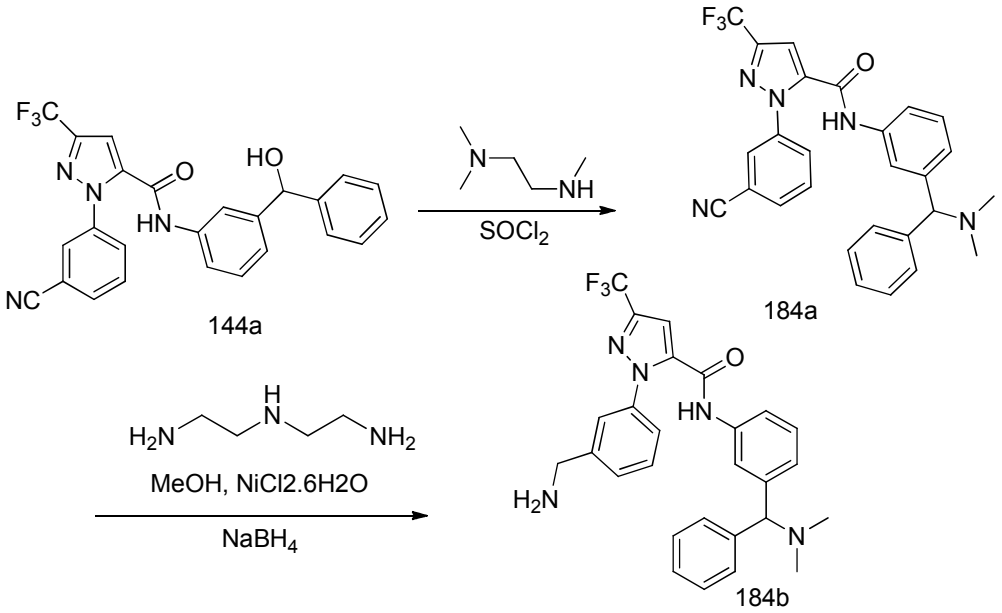
ml), y se agregó 3-imidazol-1-il-propilamina (1,35 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183a**) (0,350 gm) como un aceite amarronado; MS (ES-) 568.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183b**)

A una solución de N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183a**) (0,350 g, 0,6144 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel (II) hexahidrato (0,17 g, 0,737 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,139 g, 3,686 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,15 g, 1,536

mmol), y luego se agitó durante 0,5 h adicional. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener N-(3-(((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**183b**) (0,050 gm) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 8H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (q, *J* = 7.0, 6.5 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.37 – 2.34 (m, 2H), 1.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.76; MS (ES+) 574.4 (M+1); (ES-) 572.4 (M-1), 608.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$: C, 59.71; H, 5.25; N, 15.72; encontrado: C, 60.09; H, 5.43; N, 15.48.

Esquema 184



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina (1,104 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta

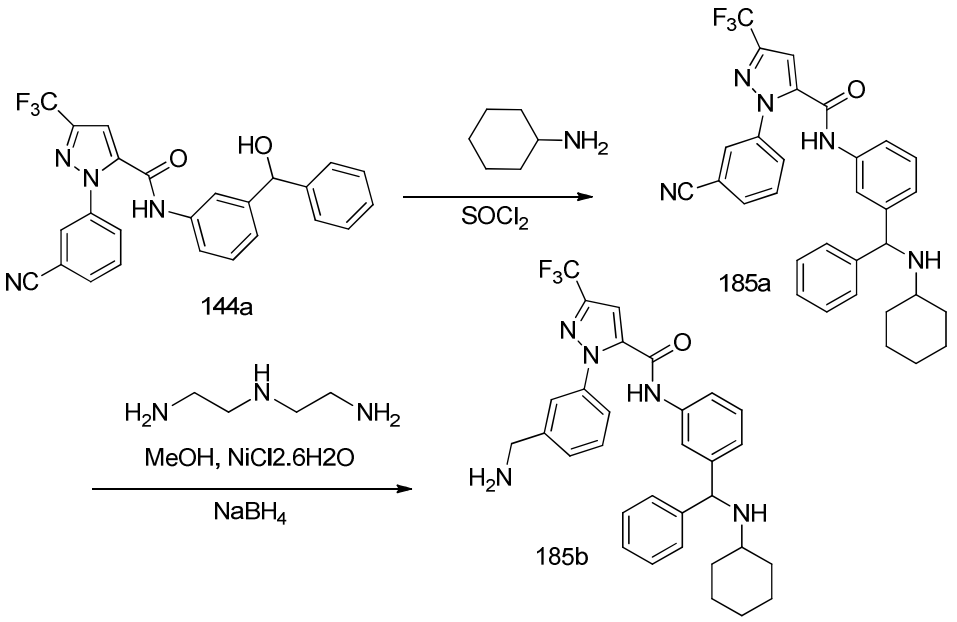
secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó N,N,N'-trimetil-etan-1,2-diamina (1,104 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184a**) (0,200 gm) como un aceite amarronado; MS (ES-) 488.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184a**) (0,190 g, 0,347 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,103 g, 0,433 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,078 g, 2,082 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con

N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,089 g, 0,867 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((dimetilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**184b**) (0,025 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 – 7.09 (m, 13H), 4.06 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.10 (s, 6H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75; MS (ES+) 494.3 (M+1); (ES-) 492.3 (M-1), 528.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{27}H_{26}F_3N_5O \cdot 1.5H_2O$: C, 62.30; H, 5.62; N, 13.45; encontrado: C, 62.27; H, 6.18; N, 11.54.

Esquema 185



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó ciclohexilamina (1,07 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó

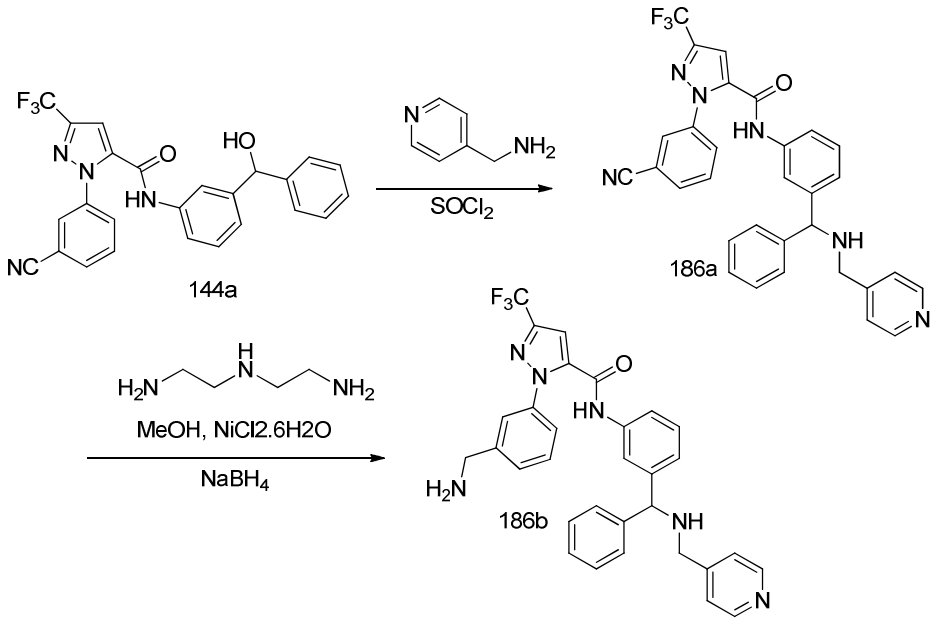
ciclohexilamina (1,07 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185a**) (0,9 gm) como un líquido amarillo-marrón pegajoso; MS (ES-) 542.3 (M-1)

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185a**) (0,9 g, 1,655 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,491 g, 2,069 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,375 g, 9,93 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,682 g, 6,62 mmol), y luego se

agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclohexilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**185b**) (0,160 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 3H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.12 (m, 8H), 4.97 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.20 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.49 (s, 1H), 1.16 – 0.97 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.76; MS (ES+) 548.4 (M+1); (ES-) 546.4 (M-1), 582.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O \cdot 1.5H_2O$: C, 64.79; H, 6.14; N, 12.19; encontrado: C, 64.97; H, 5.85; N, 11.81.

Esquema 186



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó piridin-4-il-metilamina (1,168 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se

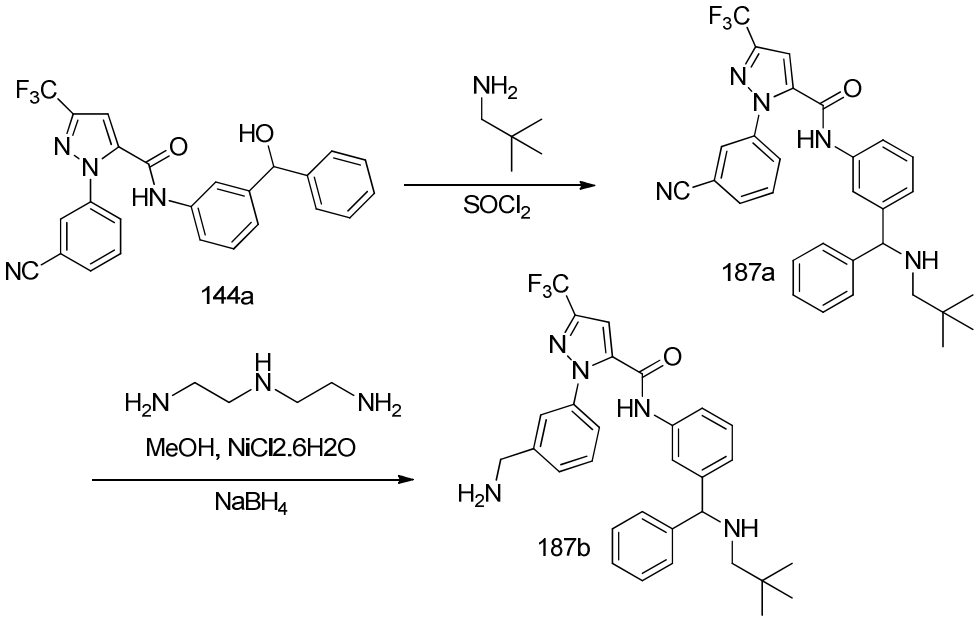
agregó C-piridin-4-il-metilamina (1,168 g, 10,805 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186a**) (0,3 gm) como un aceite rojo; MS (ES-) 551.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186a**) (0,3 g, 0,543 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,170 g, 0,716 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,123 g, 3,258 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,140 g, 1,357 mmol), y luego se

agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(fenil((piridin-4-ilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**186b**) (0,065 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.56 – 8.43 (m, 1H), 7.73 – 7.15 (m, 17H), 4.73 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.51; MS (ES+) 557.4 (M+1); (ES-) 555.4 (M-1), 591.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{27}F_3N_6O \cdot 2.25H_2O$: C, 62.36; H, 5.32; N, 14.07; encontrado: C, 62.58; H, 5.30; N, 13.36.

Esquema 187



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**187b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**187a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 1,1-dimetil-propilamina (0,942 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El

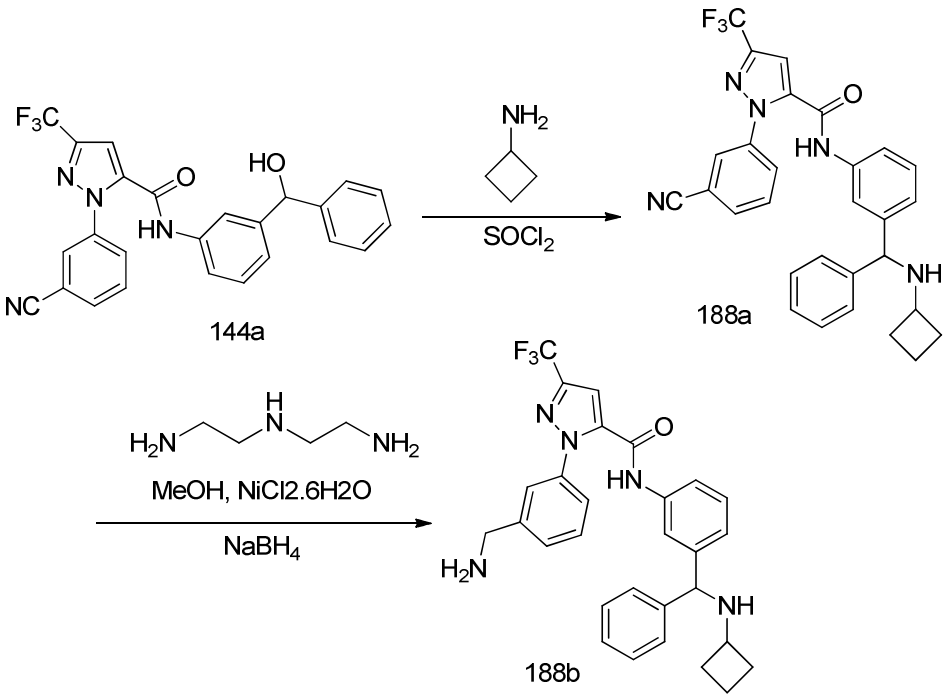
residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 1,1-dimetil-propilamina (0,942 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**187a**) (0,480 gm) como un aceite amarillo pegajoso; MS (ES-) 530.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**187b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**187a**) (0,480 g, 0,910 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,268 g, 1,128 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,204 g, 5,41 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,372 g, 3,612 mmol), y luego se

agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((neopentilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida pura (**187b**) (0,080 gm) como un cristal blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.70 – 7.07 (m, 14H), 4.94 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 536.3 (M+1); (ES-) 534.3 (M-1), 570.1 (M+Cl).

Esquema 188



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó ciclobutilamina (0,768 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó ciclobutilamina (0,768 g, 10,805 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188a**) (0,7 gm)

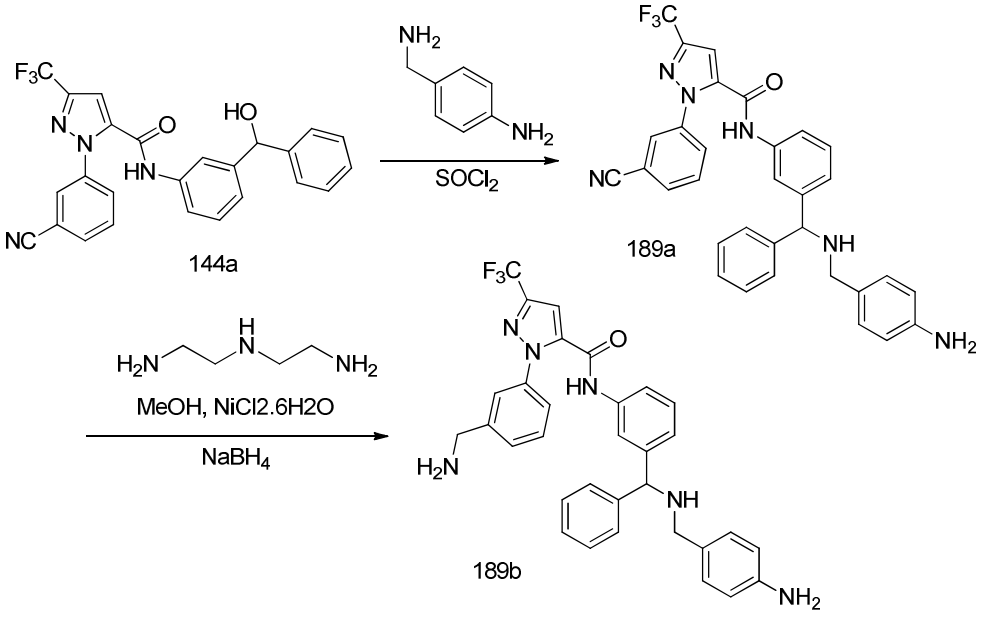
como un aceite rojo; MS (ES-) 514.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188a**) (0,7 g, 1,032 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,29 g, 1,23 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,23 g, 6,192 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,266 g, 2,58 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (70 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((ciclobutilamino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**188b**) (0,120 gm) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.51 – 7.12 (m, 10H), 4.72 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.07 – 2.89 (m, 1H), 1.99 (dt, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 1.74 (dp, J = 18.1,

9.3, 8.8 Hz, 2H), 1.60 – 1.35 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75; MS (ES+) 520.3 (M+1); (ES-) 518.3 (M-1), 554.2 (M+Cl): Análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5O \cdot H_2O$: C, 64.79; H, 5.62; N, 13.03; encontrado: C, 64.99; H, 5.58; N, 12.95.

Esquema 189



Preparación de N-(3-(((4-aminobencil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**189b**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-(((4-aminobencil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**189a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

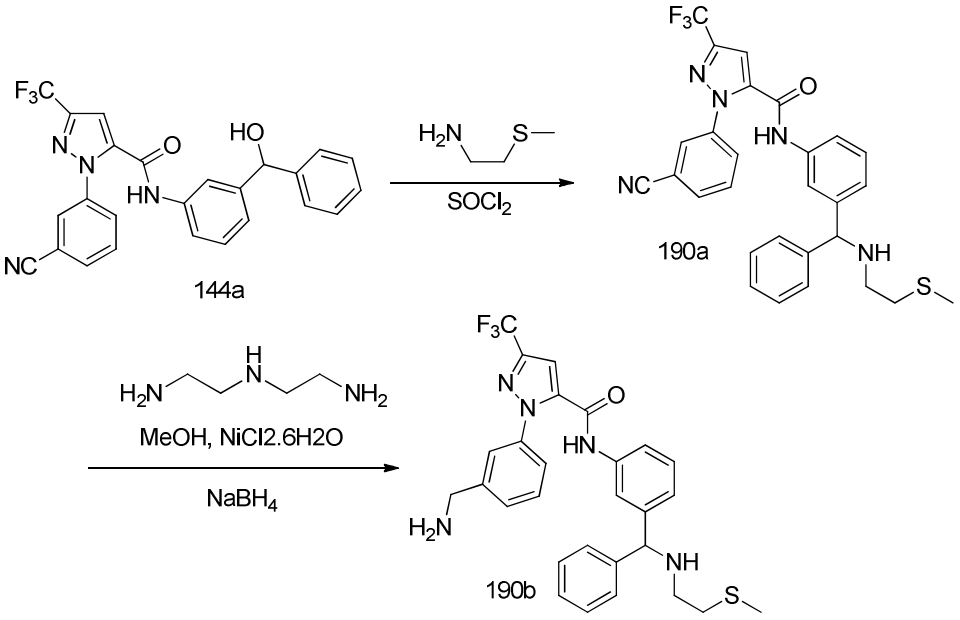
carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 4-aminometil-fenilamina (1,31 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 4-aminometil-fenilamina (1,31 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener N-(3-(((4-aminobencil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**189a**) (0,5 gm) como un aceite amarillo; MS (ES-) 565.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(3-(((4-aminobencil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**189b**)

A una solución de {3-[(4-amino-bencilamino)-fenil-

metil]-fenil}-amida del ácido 2-(3-ciano-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico obtenida (0,5 g, 0,884 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,26 g, 1,105 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,200 g, 5,304 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,364 g, 3,536 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener {3-[(4-amino-bencilamino)-fenil-metil]-fenil}-amida del ácido -(3-aminometil-fenil)-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxílico puro (0,020 gm) como un sólido blanco, y la mezcla (0,060 gm) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.62 – 7.17 (m, 11H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.57 – 6.43 (m, 2H), 5.05 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.67 – 3.43 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 571.3 (M+1); (ES-) 569.3 (M-1), 605.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{32}H_{29}F_3N_6O \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 60.61; H, 5.25; N, 13.25; encontrado: C, 60.56; H, 5.20; N, 13.31.

Esquema 190



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 2-metilsulfanil-etilamina (0,985 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El

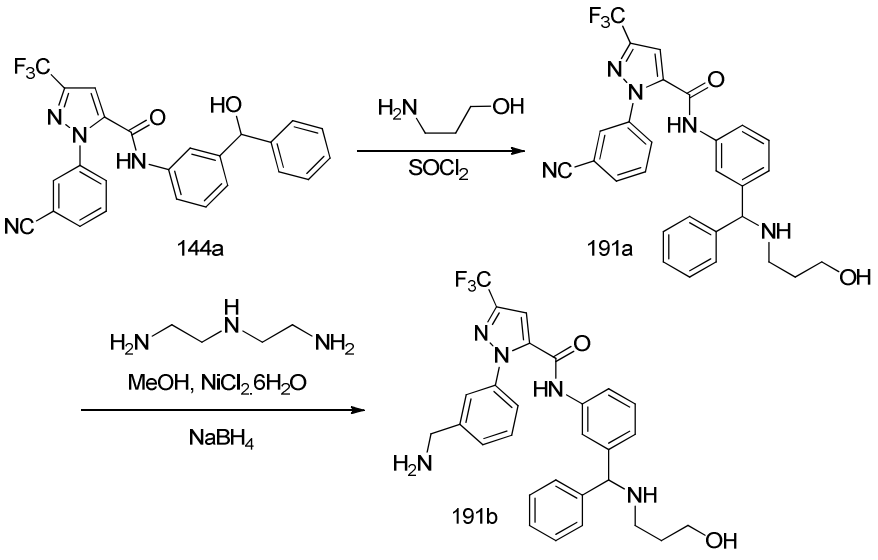
residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 2-metilsulfanil-etilamina (0,985 g, 10,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190a**) (0,81 gm) como un aceite marrón claro; MS (ES-) 534.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190a**) (0,8 g, 1,493 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,443 g, 1,866 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,338 g, 8,958 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con

N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,616 g, 5,972 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((2-(metiltio)etil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**190b**) (0,075 gm) como un sólido amarillento claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.75 – 7.13 (m, 14H), 6.04 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 1.98 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 540.3 (M+1); (ES-) 538.2 (M-1), 601.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5OS \cdot 0.5H_2O$: C, 61.30; H, 5.33; N, 12.77; encontrado: C, 61.20; H, 5.27; N, 12.01.

Esquema 191



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(hidroxi(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**144a**) (1,0 g, 2,162 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (0,514 g, 4,325 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se verificó mediante TLC, y se agregó 3-amino-propan-1-ol (0,811 g, 10,81 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (20 ml), y se agregó 3-amino-propan-1-ol (0.811 g, 10.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-

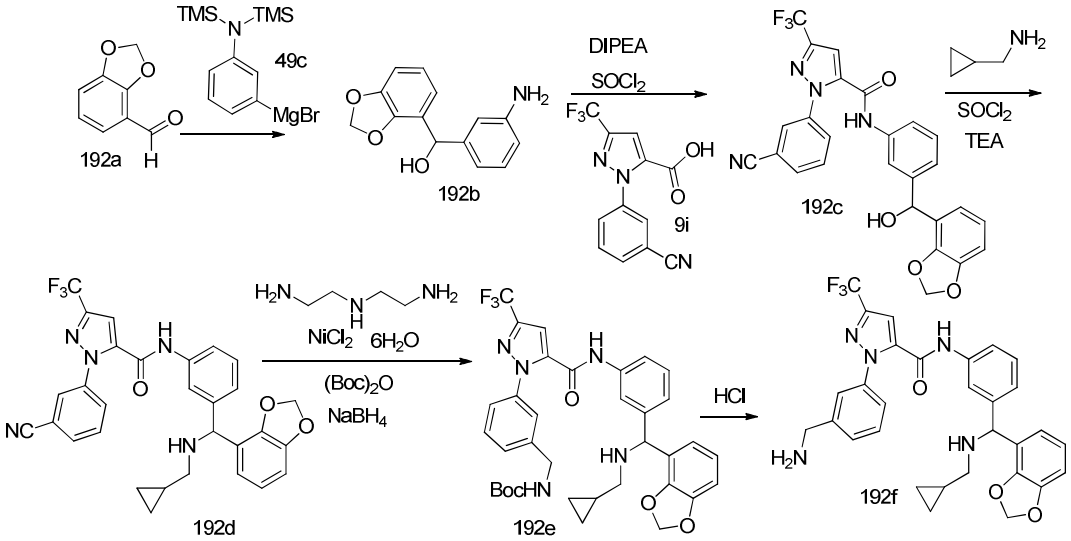
hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191a**) (0,65 gm) como un jarabe marrón; MS (ES-) 518.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191a**) (0,6 g, 1,154 mmol) en MeOH (20 ml), enfriada con hielo/agua, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,343 g, 1,443 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (0,261 g, 6,924 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N^1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,476 g, 4,616 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (60 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-12 % de MeOH/DCM) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((3-hidroxipropil)amino)(fenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**191b**) (0,060 gm) como un sólido amarillento claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 4H),

7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 3H), 7.20 (dt, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.60 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, MS (ES+) 524.3 (M+1); (ES-) 558.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{28}H_{28}F_3N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 57.29; H, 5.49; N, 11.93; encontrado: C, 57.37; H, 5.35; N, 12.31.

Esquema 192

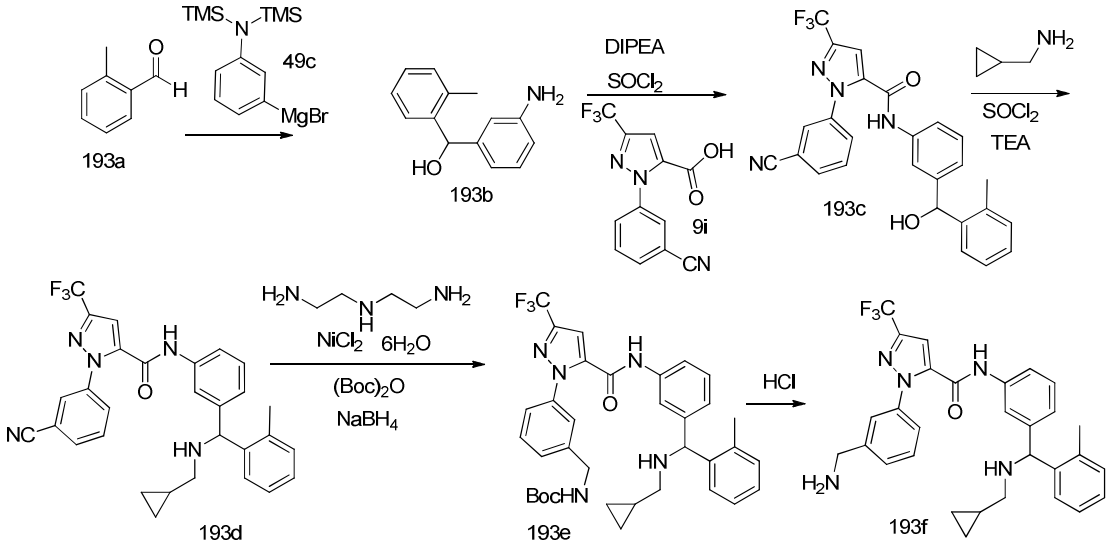


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**192f**)

El compuesto (**192f**) se preparó de benzo[d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (**192a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 192 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

(benzo[d][1,3]dioxol-4-il(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**192f**) (30 mg) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 7.66 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 1.01 - 0.83 (m, 1H), 0.50 - 0.38 (m, 2H), 0.10 - -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -63.76; MS (ES+) 564.3 (M+1); (ES-) 598.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 57.05; H, 5.19; N, 11.09; encontrado: C, 57.31; H, 5.25; N, 10.74.

Esquema 193

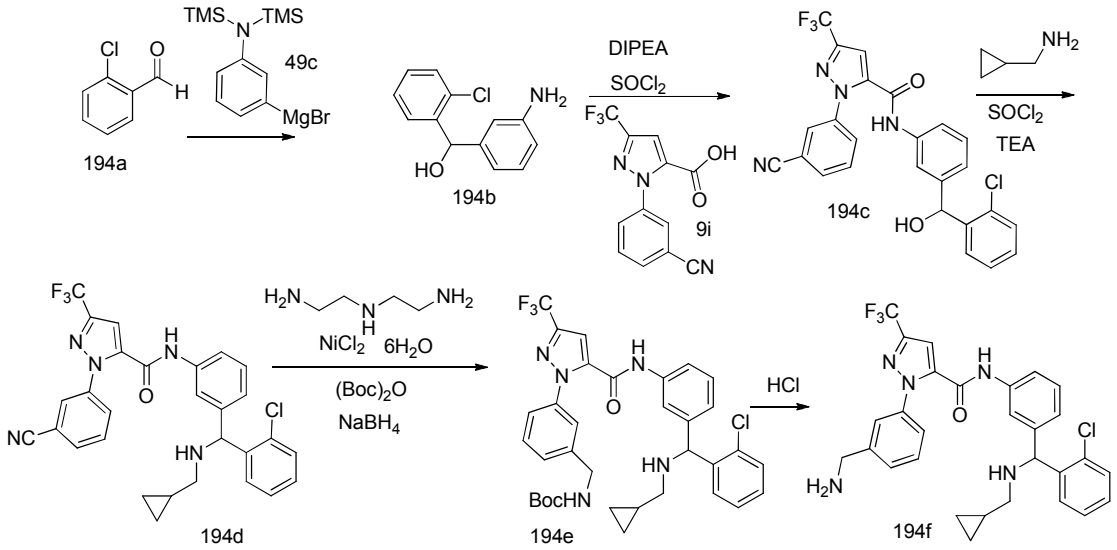


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(o-tolil)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**193f**)

El compuesto (**193f**) se preparó de 2-metilbenzaldehído (**193a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 193 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(o-tolil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**193f**) (30 mg) como un sólido verde claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.84 (s, 2H), 8.41 (s, 3H), 7.92 – 7.17 (m, 13H), 5.61 (s, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.19 – 1.01 (m, 1H), 0.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 0.36 – 0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 534.3 (M+1); (ES-) 532.3 (M-1), 568.2 (M+Cl); análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_3N_5O \cdot 2HCl \cdot 2.75H_2O$: C, 54.92; H, 5.76; N, 10.68; encontrado: C, 55.08; H, 5.54; N, 10.50.

Esquema 194

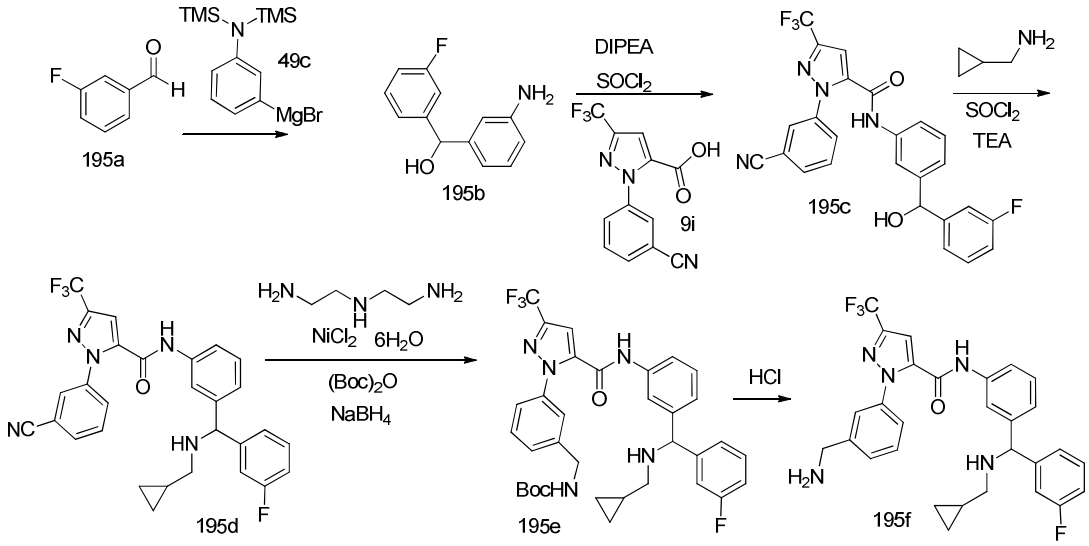


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-clorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**194f**)

El compuesto (**194f**) se preparó de 2-clorobenzaldehído (**194a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 194 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2-clorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**194f**) (20 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.49 – 7.10 (m, 8H), 5.24 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.28 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 2H), 0.99 – 0.83 (m, 1H), 0.49 – 0.30 (m, 2H), 0.11 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.72; MS (ES+) 554.3 (M+1); (ES-) 552.3 (M-1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}ClF_3N_5O \cdot 0.5H_2O$: C, 61.87; H, 5.01; N, 12.44; encontrado:

C, 61.68; H, 5.01; N, 12.43.

Esquema 195

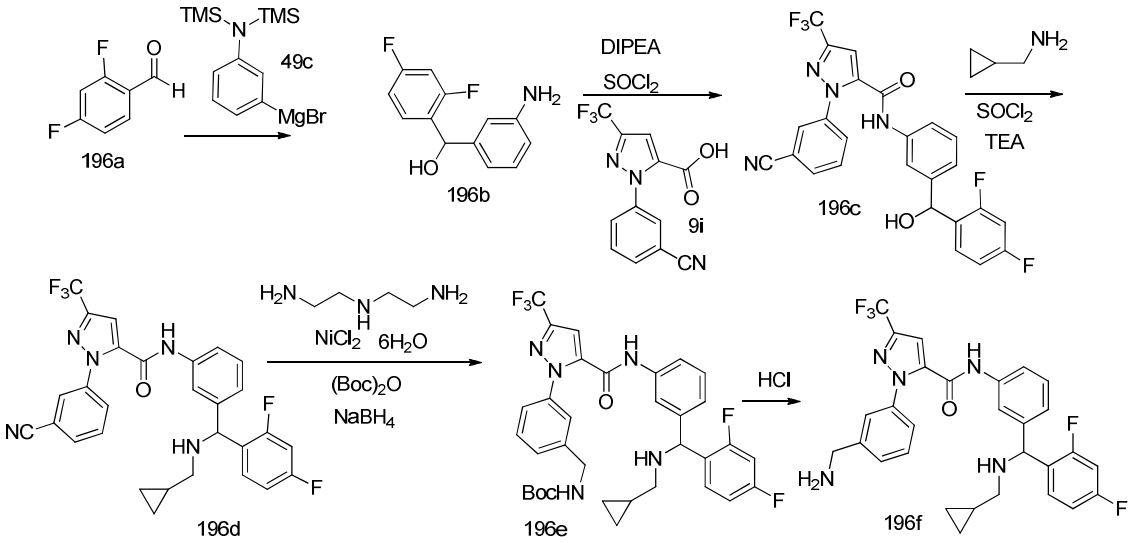


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(3-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**195f**)

El compuesto (**195f**) se preparó de 3-fluorobenzaldehído (**195a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 195 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(3-fluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**195f**) (40 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.11 (s, 2H), 8.39 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67 – 7.39 (m, 9H), 7.23 (dt, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 1.26 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.48 (m, 2H), 0.44 – 0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -111.69; MS

(ES+) 538.4 (M+1); (ES-) 572.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{27}F_4N_5O \cdot 2HCl \cdot 3.5H_2O$: C, 51.71; H, 5.39; N, 10.40; encontrado: C, 51.94; H, 5.24; N, 10.33.

Esquema 196

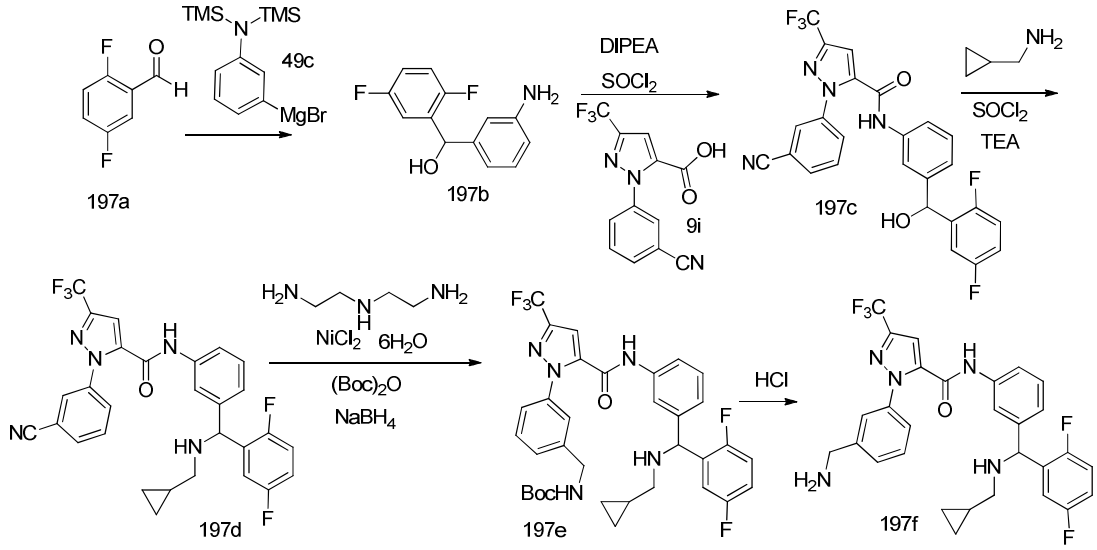


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,4-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**196f**)

El compuesto (**196f**) se preparó de 2,4-difluorobenzaldehído (**196a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 196 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,4-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**196f**) (40 mg) como un sólido de color naranja pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.42 (s, 3H), 8.07 (d, J = 13.3

Hz, 1H), 7.85 – 7.22 (m, 11H), 5.72 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 1.21 – 1.00 (m, 1H), 0.67 – 0.40 (m, 2H), 0.38 – 0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -108.86, -111.97; MS (ES+) 556.3 (M+1); (ES-) 554.4 (M-1), 590.4 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_5N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 53.14; H, 4.77; N, 10.68; encontrado: C, 53.05; H, 4.68; N, 11.21.

Esquema 197

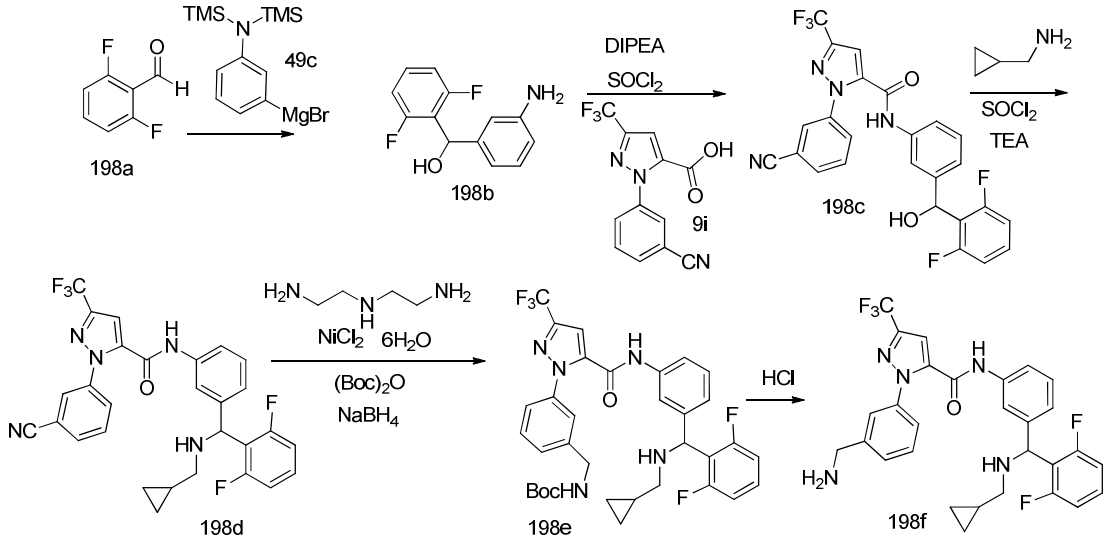


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,5-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**197f**)

El compuesto (**197f**) se preparó de 2,5-difluorobenzaldehído (**197a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 197 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-

(((ciclopropilmetil)amino)(2,5-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**197f**) (40 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.35 (s, 3H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.41 (m, 6H), 7.42 – 7.07 (m, 5H), 5.15 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 1.00 – 0.89 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -118.15, -124.26. MS (ES+) 556.3 (M+1); (ES-) 590.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_5N_5O\cdot HCl\cdot 2H_2O$: C, 55.46; H, 4.98; N, 11.15; encontrado: C, 55.18; H, 4.82; N, 11.39.

Esquema 198

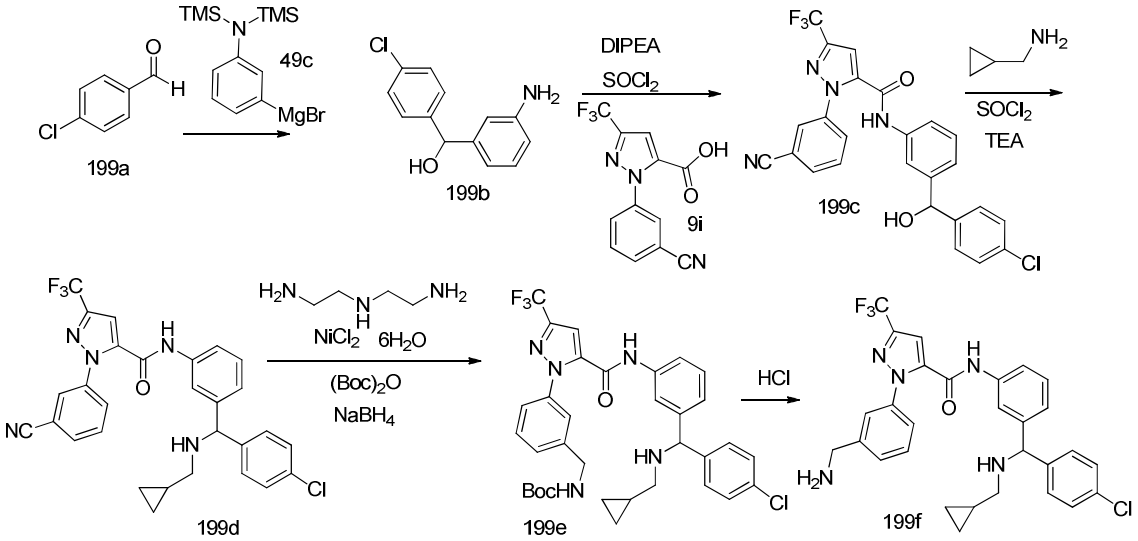


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,6-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**198f**)

El compuesto (**198f**) se preparó de 2,6-

difluorobenzaldehído (**198a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 198 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,6-difluorofenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**198f**) (10 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 4H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.42 – 7.23 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 19.0, 8.0 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.48 – 2.22 (m, 2H), 0.90 (dp, *J* = 13.0, 6.1 Hz, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 2H), 0.21 – 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.71, -114.27; MS (ES+) 556.4 (M+1); (ES-) 554.4 (M-1), 590.3 (M+Cl).

Esquema 199

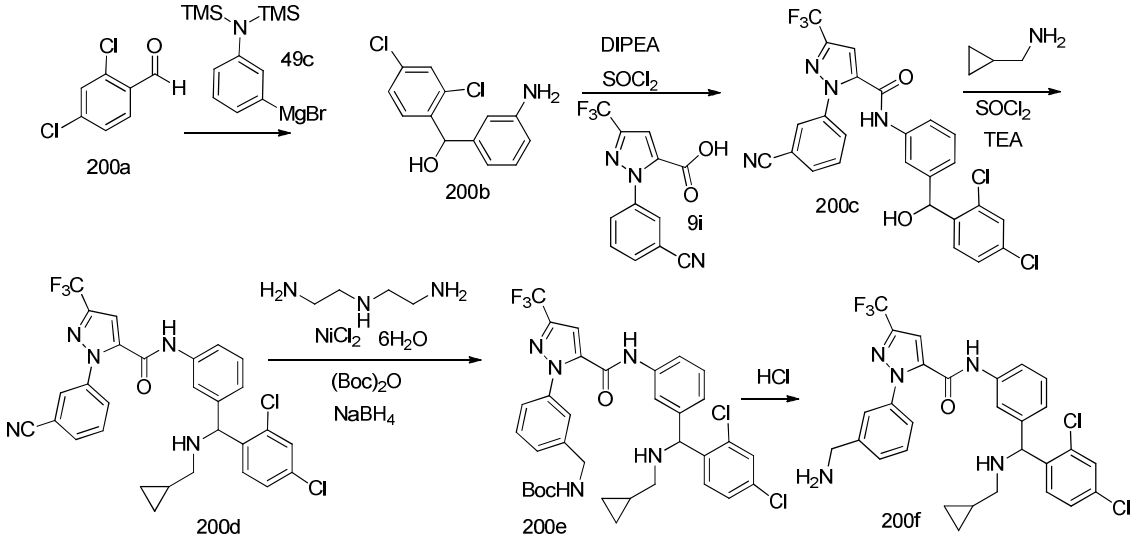


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((6-clorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**199f**)

El compuesto (**199f**) se preparó de 4-clorobenzaldehído (**199a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 199 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((6-clorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**199f**) (15 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.44 – 7.14 (m, 9H), 4.82 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.00 – 0.81 (m, 1H), 0.49 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – -0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.72; MS (ES+) 556.3 (M+1); análisis calculado para $C_{29}H_{27}ClF_3N_5O$: C, 62.87; H, 4.91; N, 12.64; encontrado: C, 62.63; H, 5.01; N, 12.55.

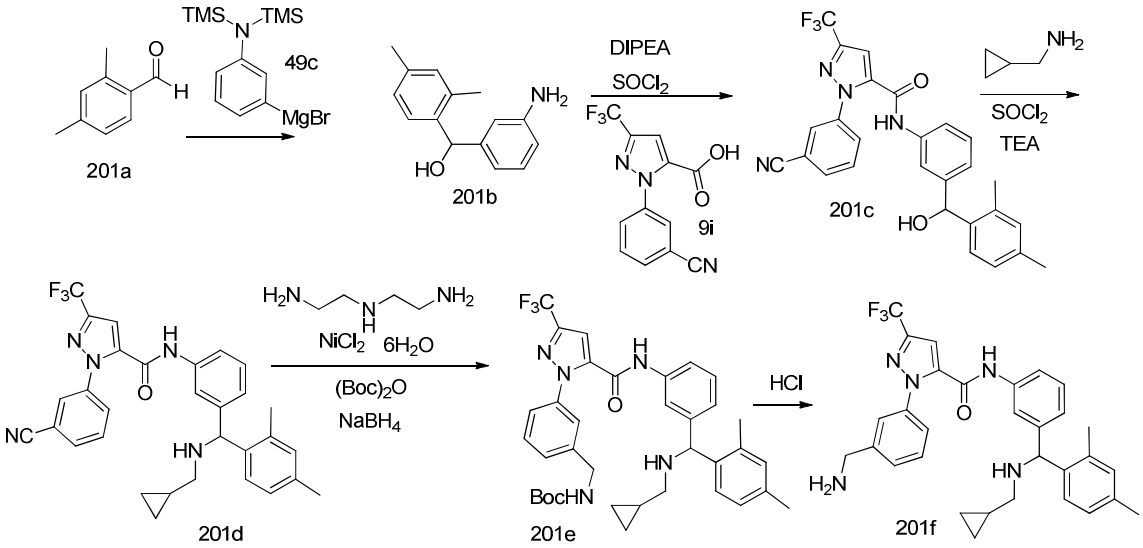
Esquema 200



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2,4-diclorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**200f**)

El compuesto (**200f**) se preparó de 2,4-diclorobenzaldehído (**200a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 200 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((2,4-diclorofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**200f**) (30 mg) como un sólido de color tostado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 9H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.27 (dd, J = 6.3, 3.4 Hz, 2H), 0.99 – 0.77 (m, 1H), 0.47 – 0.31 (m, 2H), 0.10 – -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78; MS (ES+) 588.3, 590.3 (M+1); análisis calculado para $C_{29}H_{26}Cl_2F_3N_5O \cdot 1.5H_2O$: C, 56.59; H, 4.75; N, 11.38; encontrado: C, 56.67; H, 4.87; N, 10.99.

Esquema 201

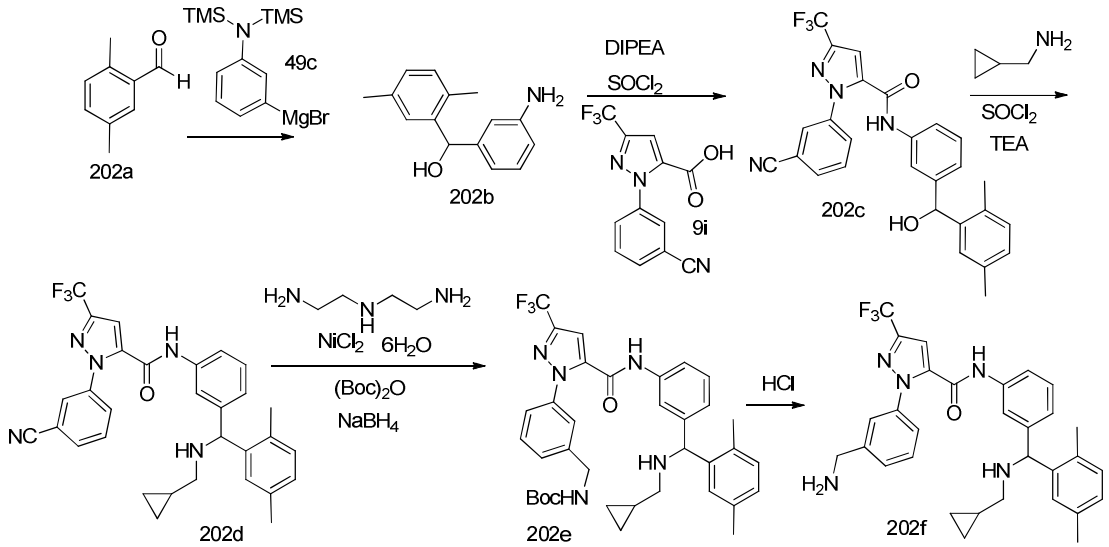


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,4-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**201f**)

El compuesto (**201f**) se preparó de 2,4-dimetilbenzaldehído (**201a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 201 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,4-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**201f**) (110 mg) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.34 (s, 3H), 7.78 – 7.37 (m, 10H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 6H), 1.17 – 0.96 (m, 1H), 0.64 – 0.48 (m, 2H), 0.23 (d, J = 19.7 Hz, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 548.4 (M+1); (ES-)

582.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O \cdot 2HCl$ $3.25H_2O$: C, 54.83; H, 6.01; N, 10.31; encontrado: C, 54.90; H, 6.02; N, 9.64.

Esquema 202

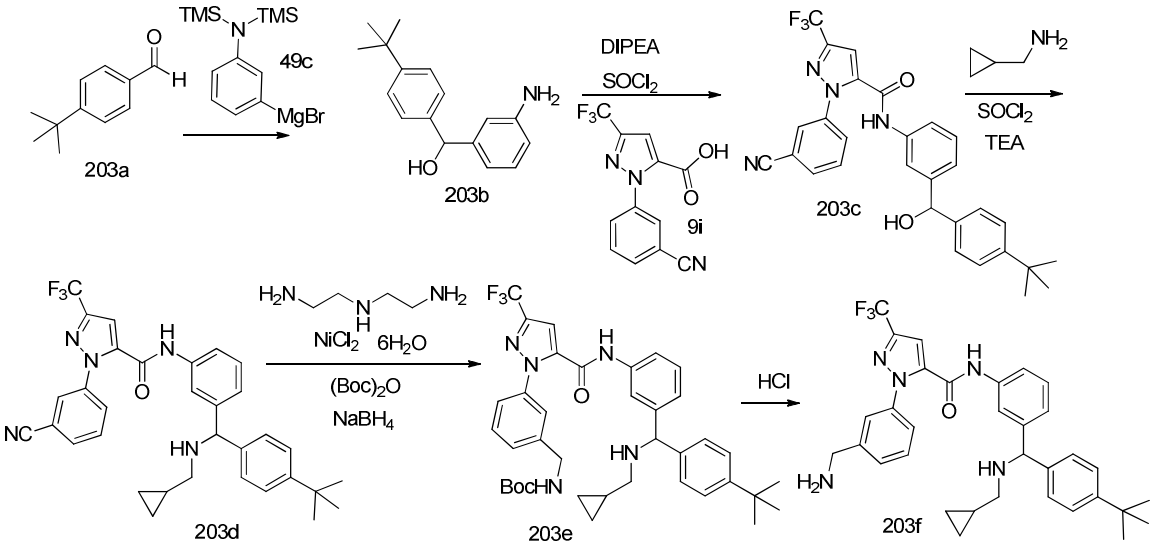


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,5-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**202f**)

El compuesto (**202f**) se preparó de 2,5-dimetilbenzaldehído (**202a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 202 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(((ciclopropilmetil)amino)(2,5-dimetilfenil)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**202f**) (60 mg) como un sólido verde claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.73 (s, 2H), 8.35 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 7.80 (s, 1H),

7.73 (s, 1H), 7.69 – 7.42 (m, 8H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.96 – 2.63 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.21 – 1.01 (m, 1H), 0.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.28 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 548.4 (M+1); análisis calculado para $C_{31}H_{32}F_3N_5O \cdot 4HCl \cdot 2H_2O$: C, 49.81; H, 5.66; N, 9.37; encontrado: C, 49.85; H, 5.53; N, 8.86.

Esquema 203

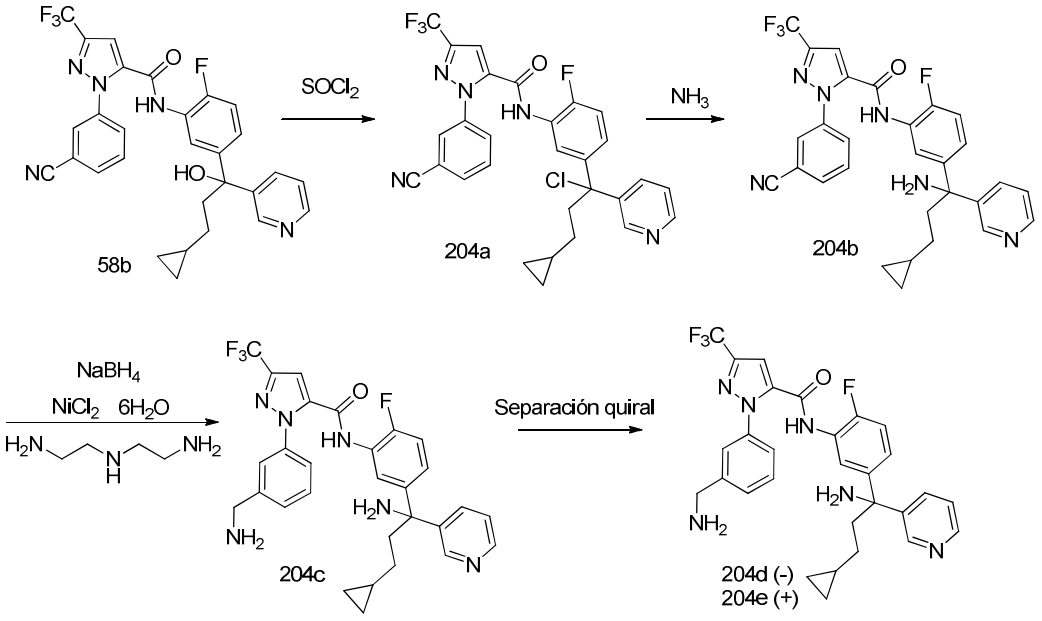


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-(ter-butil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**203f**)

El compuesto (**203f**) se preparó de 4-(ter-butil)benzaldehído (**203a**) (10 mmol) en 5 etapas como se muestra en el Esquema 203 usando el procedimiento indicado en el Esquema 109 para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((4-

(ter-butil)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**203f**) (20 mg) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.57 - 7.34 (m, 4H), 7.30 (s, 4H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.02 - 0.70 (m, 1H), 0.46 - 0.29 (m, 2H), 0.08 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77; MS (ES+) 576.4 (M+1); análisis calculado para $C_{33}H_{36}F_3N_5O \cdot 2H_2O$: C, 64.80; H, 6.59; N, 11.45; encontrado: C, 65.10; H, 6.38; N, 10.61.

Esquema 204



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**204d**) y (+)-N-(5-

(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**204e**).

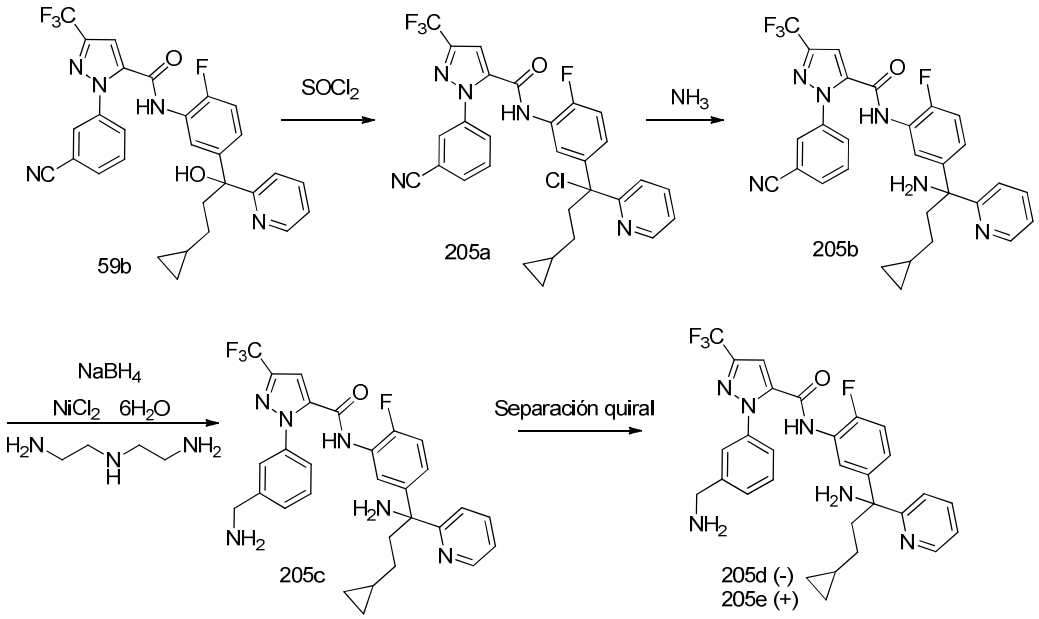
Los compuestos **204d** y **204e** se pueden preparar como se muestra en el Esquema 205 del compuesto **58b**.

Datos analíticos para la base libre de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**204d**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (bs, 1H) 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.37 – 2.03 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.41 – 0.24 (m, 2H), -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.74, -124.19; MS (ES+) 553.4 (M+1), (ES-) 551.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.87 [CH_3OH, 0.535].

Datos analíticos para la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**204e**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (bs, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.87 – 7.08 (m, 10H), 3.73 (s, 2H), 2.38 – 2.05 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282

MHz, DMSO) δ -60.43, -124.00; MS (ES+) 553.4 (M+1); $[\alpha]_D$ = (+) 0.685 [CH_3OH, 1.75].

Esquema 205



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**205d**) y (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**205e**).

Los compuestos **205d** y **205e** se pueden preparar como se muestra en el Esquema 205. La pureza quiral se verificó mediante HPLC quiral: columna AD-H 90/10/0,2 (hexano/etanol/TEA) 0,8 ml/min UV 260 nM, tiempo de corrida 45 min (temperatura 40 ^oC). Rt = 20,976 (pico 1 para **205d**);

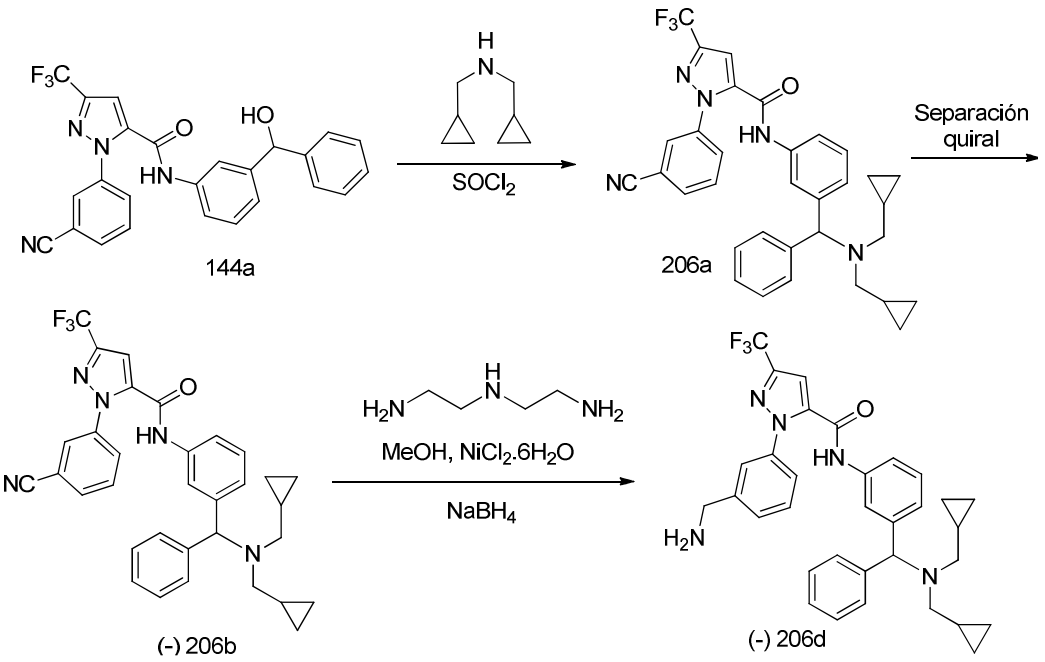
Rt = 26,044 (pico 2 para **205e**).

Datos analíticos para (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**205d**), sólido blanco como sal de clorhidrato; MP: 252,6 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.08 (s, 3H), 8.69 - 8.62 (m, 1H), 8.53 (s, 3H), 7.89 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 4.11 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67 - 2.50 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 1.03 - 0.89 (m, 1H), 0.75 - 0.58 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.04 - -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.82, -120.56; MS (ES+) 553.4 (M+1), (ES-) 551.6 (M-1); pureza quiral >99,9 % de ee; pureza de HPLC 98,4034 %; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 19.234 [CH_3OH, 1.175].

Datos analíticos para (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**205e**), sólido blanco como sal de clorhidrato; MP 227,9 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.02 (s, 3H), 8.66 (m, 1H), 8.42 (s, 3H), 7.89 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.36

(m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.82, -120.56; MS (ES+) 553.4 (M+1), (ES-) 587.2 (M+Cl); pureza quiral >99,9 % de ee; pureza de HPLC >99,9 %; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 19.43 [CH_3OH, 0.525].

Esquema 206



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206d**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

(**206a**)

El compuesto **206a** se puede preparar del compuesto de **144a** como se indica en la Etapa 1 del Esquema 168 usando bis-ciclopropilmetil-amina (preparación indicada por Baruah, Anima et al. en Preparation of novel benzylamine derivatives as CETP inhibitors; WO 2006/073973).

Etapa 2: Preparación de (-)-N-(3-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206b**)

El compuesto **206b** se puede obtener mediante separación por HPLC preparativa quiral del compuesto **206a** preparado en la Etapa 1; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.14 (m, 7H), 4.92 (s, 1H), 2.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.47 – 0.30 (m, 4H), -0.04 – -0.14 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.95, -123.40; IR 2237 cm^{-1} (for -CN); MS (ES+) 588.3 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 18.97 [CH_3OH, 2.52]; análisis calculado para $C_{33}H_{29}F_4N_5O$: C, 67.45; H, 4.97; N, 11.92; encontrado: C, 67.32; H, 5.08; N, 11.75.

Etapa 3: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

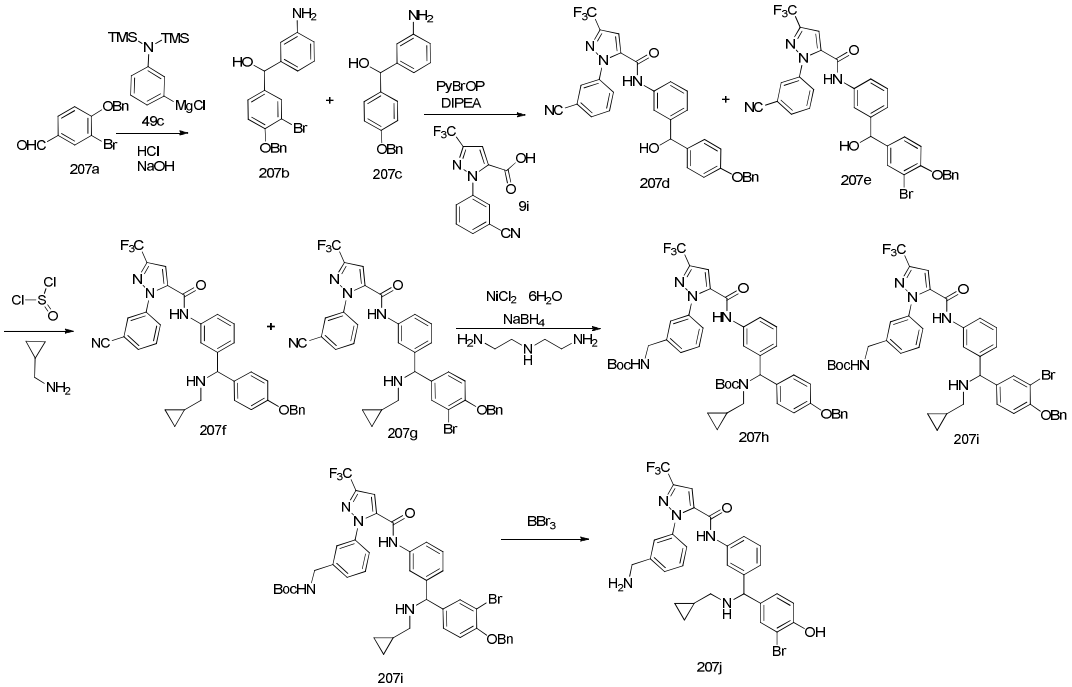
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206d**)

A una solución agitada de (-)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206b**) (6,0 g, 10,21 mmol) en metanol anhidro (100 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,607 g, 2,55 mmol), y se agregó borohidruro de sodio (2,90 g, 77 mmol) a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante un período de 45 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2,206 ml, 20,42 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se agitó en agua durante la noche. El sólido se disolvió mediante la adición de HCl concentrado (25,00 ml, 300 mmol). El sólido insoluble se retiró mediante filtración. El filtrado se neutralizó con NaOH sólido (12 g, 300 mmol) y se basificó adicionalmente a pH=12 usando NaOH 3 N. La solución rosa se extrajo con cloroformo (2 x 100 ml). La capa orgánica se combinó, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206d**) (2,18 g, 3,68 mmol, 36,1 % de rendimiento) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.25 (m, 8H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.45 (dd, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 4H), 0.90 (tq, *J* = 11.4, 6.5, 5.7 Hz, 2H), 0.50 – 0.26 (m, 4H), -0.03 – -0.18 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.74, -123.73; MS (ES+) 592.4 (M+1); (ES-) 590.4 (M-1); HPLC (Rt = 5.047, 98.4644); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.51 [CH_3OH, 1.565]; análisis calculado para $C_{33}H_{33}F_4N_5O.0.5H_2O$: C, 65.99; H, 5.71; N, 11.66; encontrado: C, 66.29; H, 5.75; N, 11.57. El sólido anterior (1,68 g, 2,8 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), y se agregaron HCl concentrado (1,17 ml, 14 mmol), agua (5 ml), se agitó durante 30 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener 1,7 gm de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((bis(ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**206d**), sal de HCl, como un sólido blanco; MP 199 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 8.20 (dd, *J* = 7.0, 2.3 Hz, 1H), 8.08 – 7.92 (m, 3H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.51 (m, 3H), 7.46 – 7.31 (m, 4H), 5.81 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.08 (dtt, *J* = 17.1, 8.4, 4.5 Hz, 4H), 1.20 (ddt, *J* = 12.6, 8.5, 5.0 Hz, 2H), 0.58

(ddq, *J* = 7.4, 3.3, 1.9 Hz, 4H), 0.36 – 0.04 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.81, -120.39; MS (ES+) 592.4 (M+1); (ES-) 626.4 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 11.11 [CH_3OH, 1.17]; análisis calculado para $C_{33}H_{33}F_4N_5O \cdot 2HCl \cdot 1.75H_2O$: C, 56.94; H, 5.57; Cl, 10.19; N, 10.06; encontrado: C, 56.98; H, 5.47; Cl, 10.44; N, 9.99.

Esquema 207



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-hidroxifenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207j**)

Etapa 1: (3-aminofenil)(4-(benciloxi)- 3-bromofenil)metanol (**207b**) y (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**207c**)

A una solución agitada de 4-(benciloxi)-3-

bromobenzaldehído (**207a**) (3,2 g, 10 mmol) en THF (5 ml), se agregó cloruro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)fenil)magnesio (**49c**) (12,00 ml, 12,00 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 2 N (12,50 ml) y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se trató con NaOH 2 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml), se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener una mezcla de (3-aminofenil)(4-(benciloxi)- 3-bromofenil)metanol (**207b**) y (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**207c**) (3,0 gm).

Etapa 2: Preparación de N-(3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207e**) y N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207d**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (1,1 mmol) en DMF (10 ml), se agregó una mezcla de (3-aminofenil)(4-(benciloxi)-3-bromofenil)metanol (**207e**) y (3-aminofenil)(4-(benciloxi)fenil)metanol (**207d**) (1 mmol), N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (6 eq) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 1,1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en hexanos] para obtener una mezcla de N-(3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207e**) y N-(3-((4-(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207d**).

Etapa 3: Preparación de N-(3-((3-(benciloxi)-4-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207f**) y N-(3-((4-(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207g**)

A una solución de la mezcla de N-(3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207e**) y N-(3-((4-

(benciloxi)fenil)(hidroxi)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207d**) (1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C, se agregó cloruro de tionilo (3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), y se agregó ciclopropilmetanamina (10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en hexano) para obtener la mezcla (0,77 g) de N-(3-((3-(benciloxi)-4-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207f**) y N-(3-((4-(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207g**).

Etapa 4: Preparación de ter-butil ((4-(benciloxi)fenil)(3-(1-(3-(((ter-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**207h**) y

ter-butil 3-(5-((3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**207i**).

A una solución de la mezcla de N-(3-((3-(benciloxi)-4-metoxifenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207f**) y N-(3-((4-(benciloxi)fenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207g**) (0,77 g) en MeOH (10 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,25 eq) y anhídrido de Boc (4 eq), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (6 eq) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (2 eq), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo y agua. La capa acuosa se separó, se volvió a extraer con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo/hexano) para obtener:

1. ter-butil ((4-(benciloxi)fenil)(3-(1-(3-(((ter-

butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)fenil)metil)(ciclopropilmetil)carbamato (**207h**) (0,24 g, 22 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 9H), 7.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.17 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.22 – 2.91 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.30 – 1.23 (m, 9H), 0.75 – 0.56 (m, 1H), 0.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), -0.04 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.71; MS (ES+) 848.8.5 (M+Na); (ES-) 824.5 (M-1).

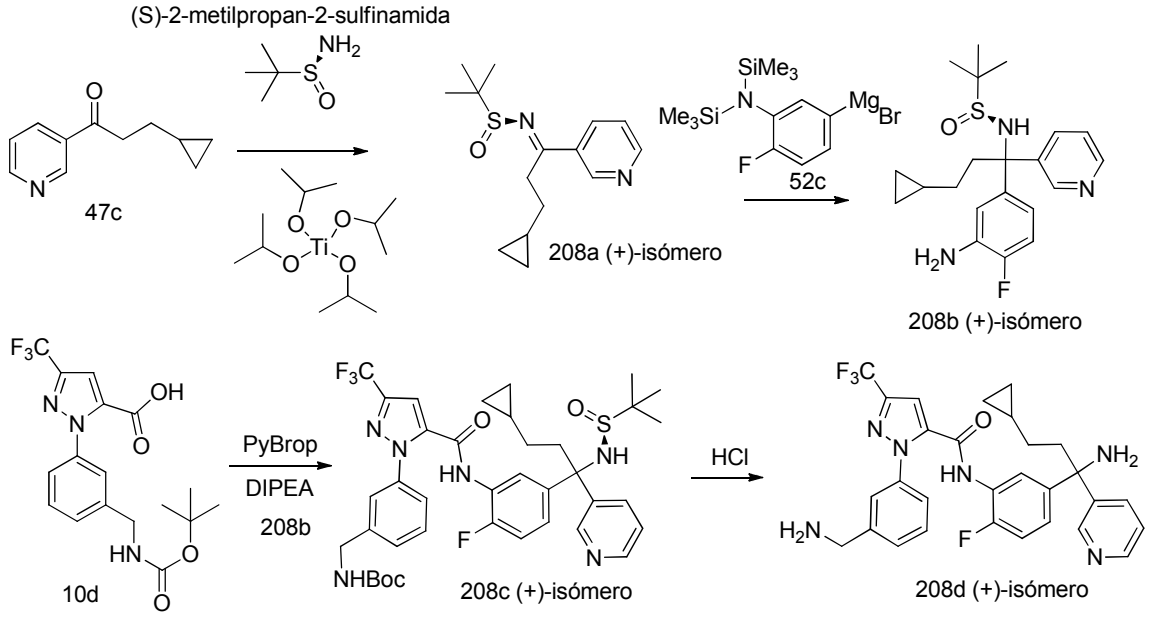
2. ter-butil 3-(5-((3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**207i**) (0,35 g, 39,6 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 6H), 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.94 – 0.84 (m, 1H), 0.46 – 0.28 (m, 2H), 0.05 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79; MS (ES+) 804.4, 806.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-hidroxifenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207j**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(3-((4-(benciloxi)-3-bromofenil)(ciclopropilmetilamino) metil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**207i**) (0,120 g, 0,149 mmol) en diclorometano (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó por goteo, en una atmósfera de nitrógeno, tribromoborano (solución 1 M en diclorometano, 0,596 ml, 0,596 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trituró con metanol y se secó al vacío. Esta etapa se repitió 4 veces para obtener el producto crudo. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [12 g y 4 g de gel de sílice, que se eluyeron con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo] para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-((3-bromo-4-hidroxifenil)(ciclopropilmetilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**207j**) (0,045 g, 0,073 mmol, 49,1 % de rendimiento) como un sólido naranja amarronado; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 8.26 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.67 (s,

1H), 7.62 - 7.46 (m, 6H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 2H), 2.72 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.08 (ddt, J = 12.7, 8.3, 4.1 Hz, 1H), 0.56 (dt, J = 9.4, 3.0 Hz, 2H), 0.30 (t, J = 4.9 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80; MS (ES+) 616.3 (M+2); (ES-) 612.4 (M-2); pureza de HPLC (95,8256 %); análisis calculado para $C_{29}H_{27}BrF_3N_5O_2 \cdot 2.1HBr \cdot 2H_2O$: C, 42.46; H, 4.07; Br, 30.19; N, 8.54; encontrado: C, 42.22; H, 3.99; Br, 30.56; N, 8.35.

Esquema 208



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**208d**)

Etapa 1: Preparación de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-

il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**208a**)

A una solución agitada de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**) (3,98 g, 22,69 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), se agregaron (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,5 g, 20,63 mmol), tetraisopropoxititanio (12,34 ml, 41,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera (20 ml) y tetrahidrofurano (100 ml). El sólido separado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (300 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en hexanos) para obtener (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**208a**) (1,32 g, 4,74 mmol, 22,99 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.41 (m, 2H), 1.68 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.96 (m, 1H), 0.67 – 0.48 (m, 2H), 0.30 – 0.22 (m, 2H); rotación óptica [α]D = (+) 25.77 [0.52,MeOH].

Etapa 2: Preparación de (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (**208b**)

A una solución agitada de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**208a**) (4,12 g, 14,80 mmol) en tolueno (30 ml) a -20 °C, se agregó por goteo una solución recién preparada de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (29,6 ml, 29,6 mmol) durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se inactivó con $KHSO_4$ acuoso 1 N (25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 50 g, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**208b**) (1,15 g, 2,95 mmol, 19,95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (dd, *J* = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.50 (ddd, *J* = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.12 (s,

10H), 0.90 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.41 – 0.29 (m, 2H), -0.01 – -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.66 ; MS (ES+) 390.4 (M+1), 412.4 (M+Na), 779.6 (2M+1), 801.6 (2M+Na), (ES-) 388.3 (M-1); rotación óptica [α]D = (+)110.34 [0.145,MeOH].

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**208c**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (1,251 g, 3,25 mmol) en DMF (17 ml), se agregaron (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**208b**) (1,15 g, 2,95 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,57 ml, 14,76 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 1,514 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de

sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener ter-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**208c**) (1,2 g, 0,696 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.55 – 8.45 (m, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 10H), 0.92 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.41 – 0.24 (m, 2H), -0.02 – -0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -123.10; MS (ES+) 757.4 (M+1), 779.4 (M+Na), (ES-) 755.4 (M-1) (+) 67.17 (0.265, metanol). rotación óptica [α]D = (+) 67.17 (0.265, metanol)

Etapa 4: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**208d**)

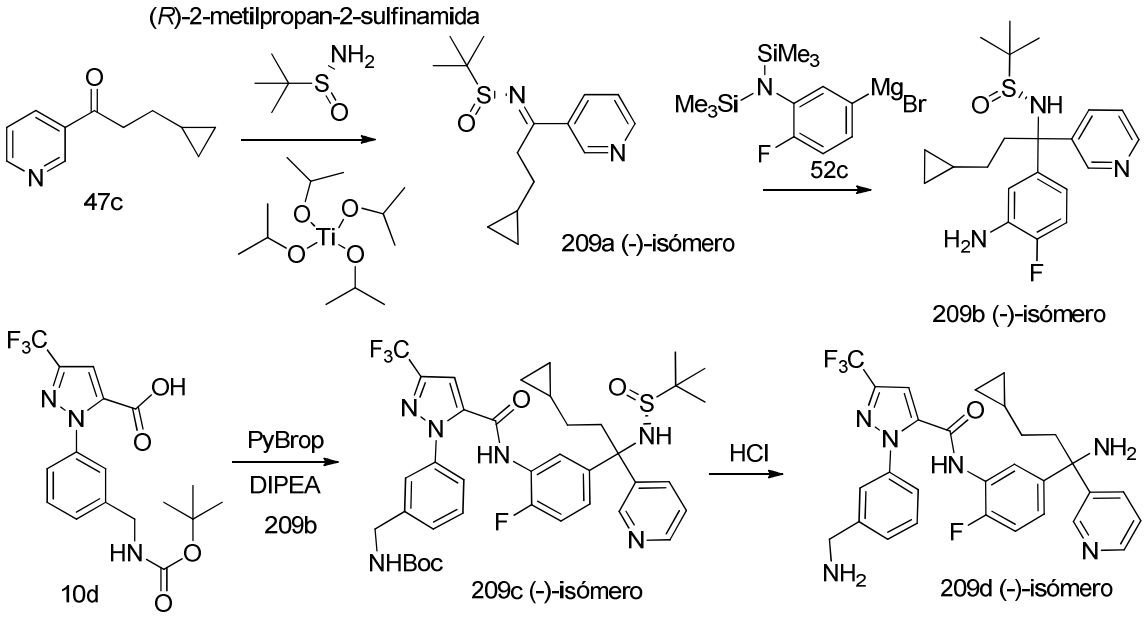
A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato obtenido (**208c**) (1 g, 1,321 mmol) en etanol (20 ml), se agregó HCl concentrado (1,101 ml,

13,21 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener el producto que se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**208d**) (560 mg, 1,013 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (td, J = 8.0, 7.4, 3.6 Hz, 3H), 7.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.37 - 2.03 (m, 2H), 1.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.63 (td, J = 9.0, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 0.41 - 0.24 (m, 2H), -0.08 (td, J = 5.3, 3.7 Hz, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.73 , -124.20; MS (ES+) 553.4 (M+1), (ES-) 551.4 (M-1).

A una solución agitada de base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**208d**) (495 mg, 0,896 mmol) en etanol (5 ml), se

agregaron HCl concentrado (0,373 ml, 4,48 mmol), agua (3 ml), se agitó durante 10 min y se concentró hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**208d**) (0,491 g, 0,785 mmol, 88 % de rendimiento, >99,99 de ee), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.60 (s, 3H), 8.72 - 8.63 (m, 2H), 8.45 (s, 3H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.32 (m, 9H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 1.10 (dd, J = 17.8, 7.7 Hz, 2H), 0.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.07-0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.80 , -120.42 (d, J = 10.5 Hz); MS (ES+) 553.5 (M+1), (ES-) 551.5 (M-1); rotación óptica [α]D = (+) 2.55 [1.02, MeOH]; pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 1 ml/min, solvente: 85 % de hexano, 20 % de EtOH, 0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 20 °C (>99,99 de ee).

Esquema 209



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**209d**)

Etapa 1: Preparación de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**209a**)

El compuesto (**209a**) se preparó de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (**47c**) (3,98 g, 22,69 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,5 g, 20,63 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208a** para obtener (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**209a**) (2,5 g, 8,98 mmol, 43,5 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d,

J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.47 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.82 – 0.66 (m, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.12 – 0.01 (m, 2H); rotación óptica [α]D = (-) 17.29 [0.59,MeOH].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**209b**)

A una solución agitada de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**209a**) (82 g, 295 mmol) en tolueno (1700 ml) a -20 °C, se agregó por goteo una solución recién preparada de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (920 ml, 736 mmol) durante un período de 120 min. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se inactivó con $KHSO_4$ acuosos 1 N (1600 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se basificó con NaOH 2 N a pH ~ 8 y se extrajo con acetato de etilo (1500, 700 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 700 ml), salmuera (700 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con (9:1) 0 a 50 % de acetato de etilo/metanol en hexanos) para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-

3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**209b**) (54,155 g, 139 mmol, 47,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 – 8.48 (m, 1H), 8.39 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.91 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.40 – 0.30 (m, 2H), -0.02 – -0.14 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -137.67; MS (ES+) 390.4 (M+1); (ES-) 388.4 (M-1); rotación óptica [α]D = (-) 105.71 [0.28, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**209c**)

El compuesto (**209c**) se preparó usando ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (21,76 g, 56,5 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**209b**) (20 g, 51,3 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-

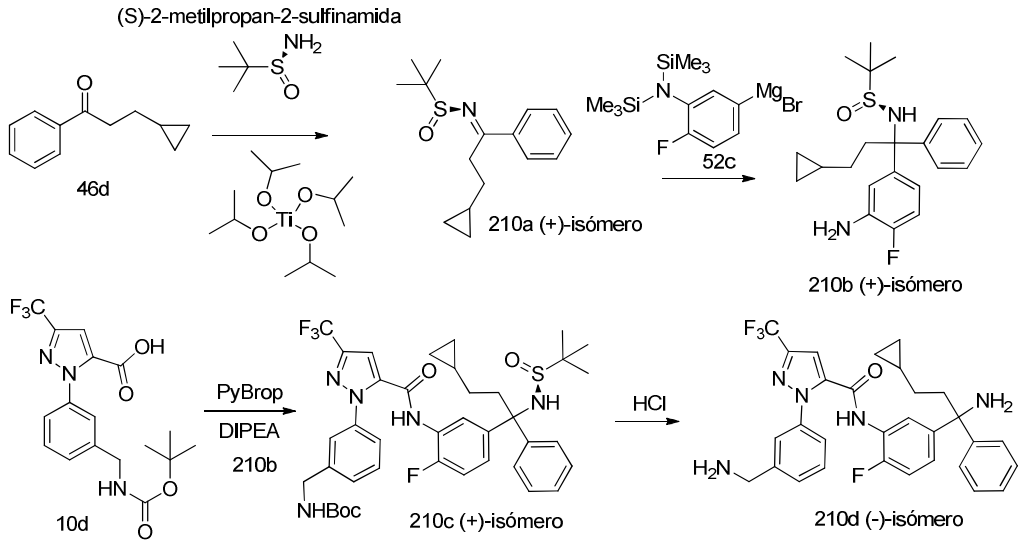
dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**209c**) (16 g, 21,4 mmol, 41,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.15 (m, 10H), 5.57 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22-1.01 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.72-0.54 (m, 1H), 0.40-0.28 (m, 2H), -0.02 –-0.16 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.61 , -122.92; MS (ES+) 757.6 (M+1); (ES-) 755.6 (M-1); rotación óptica [α]D (-) 66.4 [0.25,MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**209d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**209c**) (15,76 g, 20,82 mmol) en etanol (720 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (17,40 ml, 209 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se disolvió en etanol (50 ml), se trituró con *t*-butil metil éter (300 ml, 200 ml) y se decantó. El

sólido se secó al vacío, se disolvió (100 ml) y se concentró al vacío. El sólido blancuzco se volvió a disolver en agua (30 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**209d**) (11,966 g), sal de HCl, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.73 (s, 3H), 8.80-8.73 (m, 2H), 8.63 – 8.38 (m, 3H), 8.21 (dt, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.32 (m, 8H), 4.09 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.71 – 2.37 (m, 2H), 1.22 – 1.04 (m, 2H), 0.74-0.58 (m, 1H), 0.48 – 0.25 (m, 2H), 0.08 – -0.15 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63 , -120.00 ; MS (ES+): 553.5 (M+1); rotación óptica [α]D = (-) 2.82 [1.065, MeOH]; pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 1 ml/min, solvente: 85 % de hexano, 20 % de EtOH, 0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 20 °C (>99,99 de ee).

Esquema 210



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**210d**)

Etapa 1: Preparación de (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210a**)

El compuesto (**210a**) se preparó de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d)** (3,95 g, 22,69 mmol) usando (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,5 g, 20,63 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210a**) (1,22 g, 4,40 mmol, 21,32 % de rendimiento) como un jarabe amarillo amarronado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.42 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 1H), 1.46 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.76 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.05 (m, 2H); MS (ES+) 278.2 (M+1), 300.3 (M+Na), 555.4 (2M+1),

577.4 (2M+Na); rotación óptica [α]D = (+) 22.22 [0.27, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210b**)

El compuesto (**210b**) se preparó de (+)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210a**) (2 g, 7,21 mmol)), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210b**) (2,16 g, 5,56 mmol, 77 % de rendimiento) como un jarabe amarillo claro.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (ddd, *J* = 8.5, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.57 (m, 2H), 1.06 (s, 10 H), 1.05 (m, 1H), 0.87 (m, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 2H), 0.04 – -0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -138.17 ; MS (ES+) 389.3 (M+1), 777.6 (2M+1), 799.6 (2M+23), (ES-) 387.3 (M-H); rotación óptica [α]D = (+) 112.56 [0.215, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**210c**)

El compuesto (**210c**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-

butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (1,473 g, 3,82 mmol) y (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**210b**) (1,35 g, 3,47 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**210c**) (1,532 g, 2,027 mmol, 58,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.63 – 7.16 (m, 13H), 5.29 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.38 (s, 10H), 1.12 (s, 10H), 0.87 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.43 – 0.23 (m, 2H), -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -123.61; MS (ES+) 756.6 (M+1), 778.6 (M+Na); rotación óptica [α]D = (+) 72.14 [0.28, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**210d**)

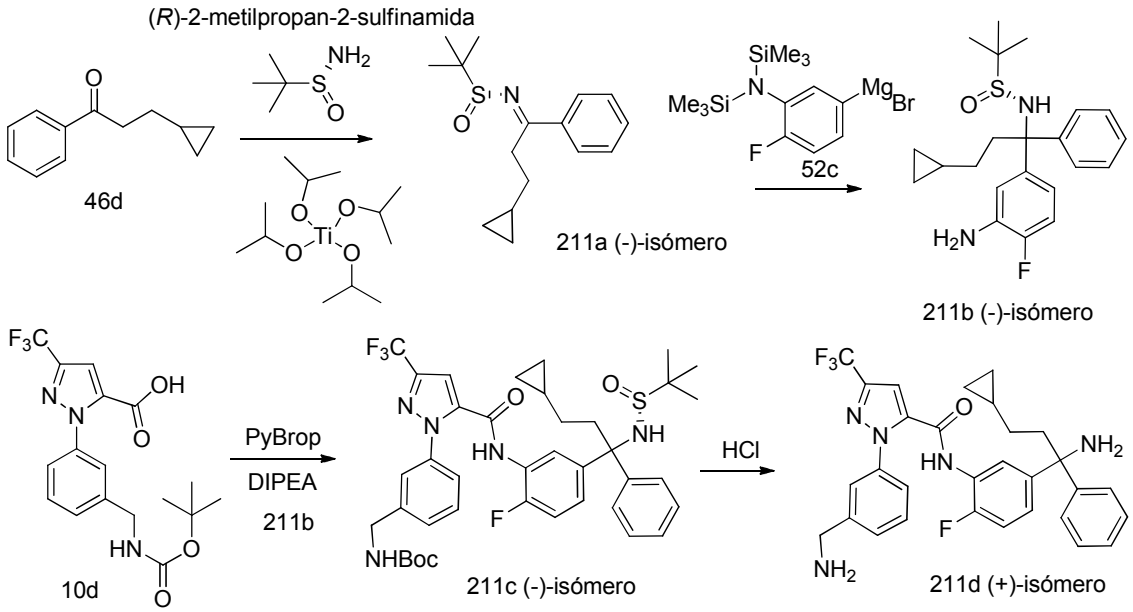
La base libre del compuesto (**210d**) se preparó de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**210c**) (1,454 g, 1,924 mmol) como se

indicó en la Etapa 4 del Esquema 208 para obtener la base libre de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (2**10d**) (0,830 g, 1,505 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 7.49 – 7.31 (m, 5H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 2.31 – 2.10 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.61 (m, 1H), 0.43 – 0.23 (m, 2H), -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.66 , -124.51; MS (ES-) 550.4 (M-1).

A una solución agitada de base libre de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (2**10d**) (682 mg, 1,236 mmol) en etanol (10 ml), se agregaron HCl concentrado (0,515 ml, 6,18 mmol), agua (5 ml), se agitó durante 10 min y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**210d**) (666 mg, 1,066 mmol, 86 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.29 (s, 3H), 8.51 (s, 3H), 7.72 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 7.63 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.47 - 7.30 (m, 7H), 4.11

(s, 2H), 2.41 - 2.55 (m, 2H), 1.22 - 0.99 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.46 - 0.28 (m, 2H). 0.01-0.05 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -120.90; MS (ES+) 550.4 (M-1), 586.4 (M+Cl); rotación óptica [α]D = (-) 3.51 [1.025, MeOH]; análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_5O.2HCl.1.5H_2O$: C: 55.36, H: 5.27, N: 10.76, Cl: 11.68; Encontrado: C: 55.35, H: 5.45, N: 10.63, Cl: 11,45.

Esquema 211



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**211d**)

Etapa 1: Preparación de (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211a**)

El compuesto (**211a**) se preparó de 3-ciclopropil-1-fenilpropan-1-ona (**46d)** (3,95 g, 22,69 mmol) y (R)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (2,5 g, 20,63 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211a**) (3,247 g, 11,70 mmol, 56,7 % de rendimiento) como un jarabe amarillo amarronado claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (qd, J = 8.7, 7.8, 3.6 Hz, 3H), 3.45 – 3.15 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.23 (s, 9 H), 0.82 – 0.67 (m, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.06 (m, 2H); MS (ES+) 278.3 (M+1), 300.3 (M+Na), 577.5 (2M+Na); rotación óptica [α]D = (-) 36.32 [0.76, $CHCl_3$].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211b**)

El compuesto (**211b**) se preparó de (-)-N-(3-ciclopropil-1-fenilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211a**) (3,065 g, 11,05 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211b**) (2,62 g, 6,74 mmol, 61,0 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.14 (m, 10H), 0.97 – 0.80 (m, 1H), 0.75 – 0.52 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.01

– -0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -138.17 ; MS (ES+) 389.4 (M+1), 777.6 (2M+1), 799.6 (2M+Na); rotación óptica [α]D = (-) 100.41 [0.245, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**211c**)

El compuesto (**211c**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (2,73 g, 7,08 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211b**) (2,5 g, 6,43 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**211c**) (1,532 g, 2,027 mmol, 31,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 5.7, 2.8 Hz, 2H), 7.39 – 7.15 (m, 9H), 5.29 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.55 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.05 (s, 1H), 0.96 – 0.80 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.43 – 0.26 (m, 2H), -0.02 – -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -123.62; MS (ES+)

756.6 (M+H), 778.5 (M+Na), (ES-) 754.5 (M-H), 790.4 (M+Cl); rotación óptica [α]D = (-) 72.94 [0.255, MeOH].

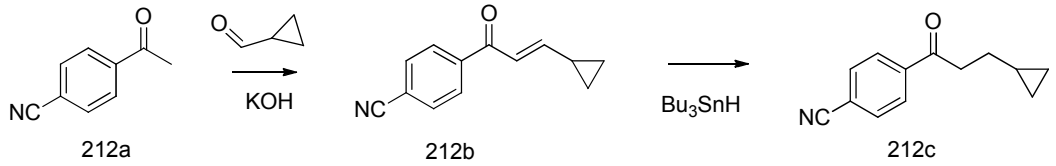
Etapa 4: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**211d**)

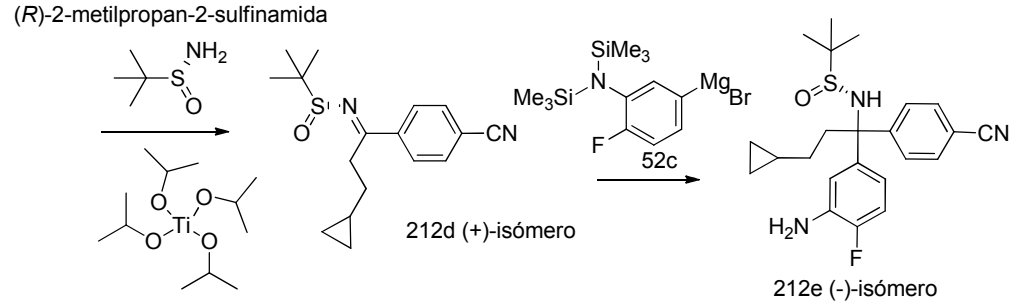
La base libre del compuesto (**211d**) se preparó de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**211c**) (1,49 g, 1,971 mmol) como se indicó en la Etapa 4 del Esquema 208 para obtener la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**211d**) (1,0 g, 1,813 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.29 – 1.97 (m, 4H), 1.10 – 0.94 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.39 – 0.28 (m, 2H), -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72 , -124.61; MS (ES+) 552.4 (M+1), (ES-) 550.4 (M-1).

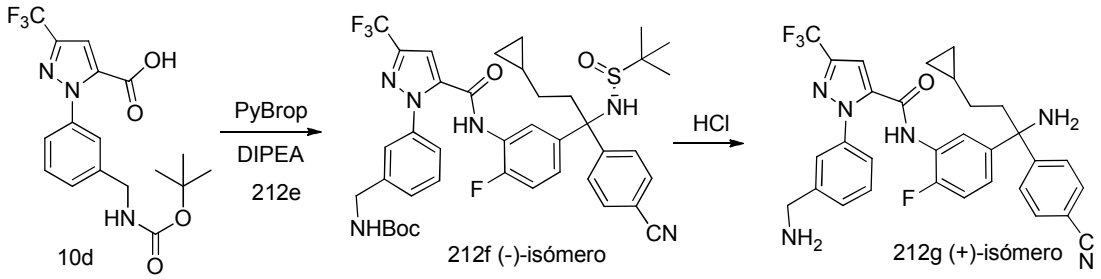
A una solución agitada de base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**211d**) (0,9 g, 1,632 mmol) en etanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,680 ml, 8,16 mmol), agua (5 ml), se agitó durante 10 min y se concentró hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**211d**) (700 mg, 1,121 mmol, 68,7 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.38 (d, J = 33.2 Hz, 3H), 8.55 (s, 3H), 7.72 (dd, J = 4.6, 2.8 Hz, 2H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.31 (m, 7H), 4.10 (s, 2H), 2.3-2.6 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63, -120.68 ; MS(ES-) 550.4, 586.4 (M+Cl); $[\alpha]_D$ = (+) 4.77[1.09, MeOH]; análisis calculado para $C_{30}H_{29}F_4N_5O.2HCl.1.75H_2O$: C, 54.92; H, 5.30; N, 10.68; Cl, 10.81; encontrado: C: 54.76, H: 5.33, N: 10.52, Cl: 11,04.

Esquema 212







Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**212g**)

Etapa: 1 Preparación de (E)-4-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo (**212b**)

A una solución agitada de 4-acetilbenzonitrilo (**212a**) (5 g, 34,4 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C, se agregó ciclopropancarboxaldehído (4,15 ml, 55,1 mmol), y luego hidróxido de potasio (solución acuosa 2 M, 3,44 ml, 6,89 mmol). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 24h. La reacción se acidificó con HCl a pH-6

y se concentró al vacío, manteniendo la temperatura de baño por debajo de 35 °C. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-4-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo (**212b**) (512 mg, 2,60 mmol, 7,54 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 – 8.08 (m, 2H), 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.80 (dddd, *J* = 12.4, 10.4, 7.9, 4.5 Hz, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 2H), 0.79 (tt, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 2H); MS (ES-) 196.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**212c**)

A una solución agitada de (E)-4-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo (**212b**) (1,1 g, 5,58 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregó hidruro de tri-n-butilestaño (1,489 ml, 5,58 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**212c**) (457mg, 2,294 mmol, 41,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.98 – 7.91 (m,

2H), 3.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.77 – 0.59 (m, 1H), 0.38 – 0.26 (m, 2H), 0.06 – -0.04 (m, 2H); MS (ES-) 198.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212d**)

El compuesto (**212d**) se preparó de 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**212c**) (0,814 g, 4,08 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,45 g, 3,71 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212d**) (720 mg, 2,38 mmol, 64,1 % de rendimiento) como un jarabe amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 – 7.93 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.24 (s, 10H), 0.73 (m, 1H), 0.45 – 0.29 (m, 2H), 0.03 (m, 2H).; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 16.55 [0.29, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**)

El compuesto (**212e**) se preparó de (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212d**) (0,5 g, 1,653 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(**212e**) (538 mg, 1,301 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.06 (s, 1H), 0.99 – 0.80 (m, 1H), 0.64 (s, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.02 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.54 ; MS (ES+) 414.396 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 83.24 [0.185, MeOH].

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**212f**)

El compuesto (**212f**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,512 g, 1,330 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (0,5 g, 1,209 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**212f**) (557 mg, 0,713 mmol, 59,0 % de rendimiento) como un sólido

incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 10H), 1.03 – 0.76 (m, 1H), 0.62 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.78 , -122.98 ; MS (ES+) 803.6 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 56 [0.15, MeOH].

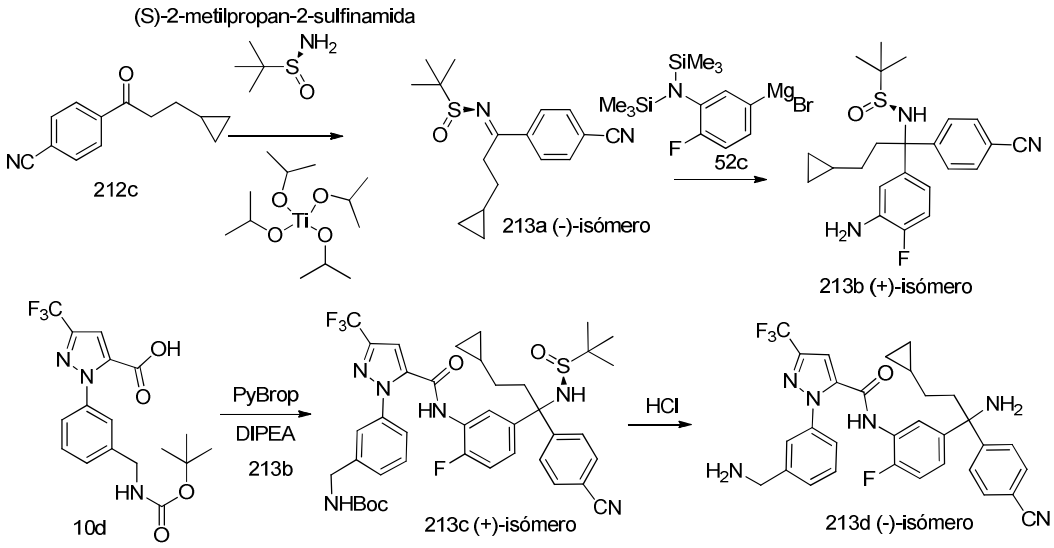
Etapa 6: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**212g**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**212f**) (0,51 g, 0,653 mmol) en etanol (25 ml), se agregó HCl concentrado (0,544 ml, 6,53 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, se trituró con éter, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se recolectó mediante filtración y se lavó con éter. Este residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**212g**) (410 mg, 0,631 mmol, 97 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.43 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.66 – 7.46 (m, 6H), 7.45 – 7.28 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 1.29 – 1.08 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.46 – 0.29 (m, 2H), 0.02-001 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -120.37 ; MS (ES+) 577.4 (M+1), (ES-) 575.5 (M-1), 611.4 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 16.43 [CH_3OH, 0.28]; análisis calculado para C31H28F4N6O.2HCl.2H2O : C, 54.31; H, 5.00; Cl, 10.34; N, 12.26; encontrado: C, 53.95; H, 5.01; Cl, 9.94; N, 12.01.

Esquema 213



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**213d**)

Etapa 1: Preparación de (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**213a**)

El compuesto (**213a**) se preparó de 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**212c**) (1,21 g, 6,07 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,743 g, 6,07 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**213a**) (1,252 g, 4,14 mmol, 68,2 % de rendimiento) como un jarabe amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 – 7.89 (m, 4H), 3.47 – 3.16 (m, 2H), 1.41 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.80-0.60 (m, 1H), 0.40-0.27 m, 2H), 0.08 – -0.10 (m, 2H); MS (ES+) 303.3 (M+1); (ES-) 301.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**213b**)

El compuesto (**213b**) se preparó de (-)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**213a**) (1,197 g, 3,96 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(**213b**) (968 mg, 2,341 mmol, 59,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, *J* = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.65 – 2.40 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.25-1.00 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.72-0.55 (m, 1H), 0.45-0.25 (m, 2H), 0.04 – -0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.37; MS (ES+); 436.3 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 104.62 [0.295, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**213c**)

El compuesto (**213c**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,933 g, 2,42 mmol) y (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**213b**) (0,91 g, 2,2 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**213c**) (1,126 g, 1,442 mmol, 65,5 % de rendimiento) como un sólido

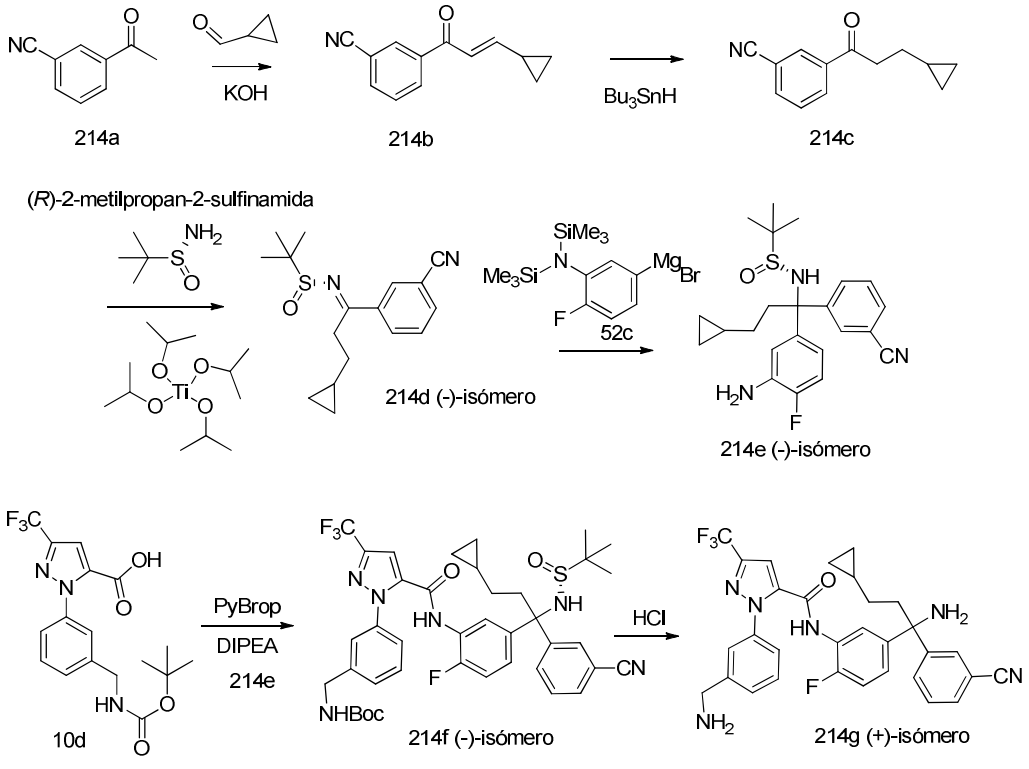
incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 7.93 – 7.09 (m, 13H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.20-1.00 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 23.9 Hz, 1H), 070-0.55 (m, 1H), 0.43 – 0.26 (m, 2H), -0.01 – -0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.16 , -122.81 ; MS (ES+) 781.6 (M+1); ES (-) 779.5 (M-1) rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 65.38 [0.26, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**213d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**213c**) (0,609 g, 0,78 mmol) en etanol (6 ml), se agregó HCl concentrado (0,65 ml, 7,8 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 25 g, que se eluyó con 0-25 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener el producto. El producto se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó HCl acuoso 4 N (0,52 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**213d**) (330 mg, 0,508 mmol, 65,1 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.42 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.64-7.46 (m, 6H), 7.40 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.22-0.99 (m, 2H), 0.77-0.53 (m, 1H), 0.44-0.26 (m, 2H), -0.00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO d_6) δ -60.64, -120.16.; MS (ES+) 577.5 (M+1); (ES-) 576.8 (M-1); IR 2234 cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 10.84 [1.07, MeOH].

Esquema 214



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-

ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**)

Etapa: 1 Preparación de 3-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo (**214b**)

A una solución agitada de 3-acetilbenzonitrilo (**214a**) (50 g, 344 mmol) en metanol (800 ml) a 0 °C, se agregó ciclopropancarboxaldehído (41 ml, 549 mmol), y luego hidróxido de potasio (solución acuosa 1 M, 67 ml, 67 mmol). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 14h. La reacción se acidificó con HCl a pH-6 (75 ml, 1 N) y se concentró al vacío, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 35 °C. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1200 ml) y se lavó con agua (800 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (800 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo crudo (**214b**) (72,42 gm) como un líquido incoloro, que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (dp, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dddt, J = 6.3, 3.7, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 15.0, 11.3, 10.4 Hz, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.85 – 0.75 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-(3-

ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**214c**)

A una solución agitada de 3-(3-ciclopropilacriloil)benzonitrilo (**214b**) (65,7 g, 333 mmol) en benceno (750 ml), se agregó hidruro de tri-n-butilestaño (185 ml, 666 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**214c**) (23,3, 116,9 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (td, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.81 – 0.64 (m, 1H), 0.46 – 0.26 (m, 2H), 0.13 – 0.00 (m, 2H); MS (ES-) 198.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214d**)

El compuesto (**214d**) se preparó de 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**214c**) (22,8 g, 114 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13,95 g, 114 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214d**) (21,8 g, 72,1 mmol, 63 % de

rendimiento) como un jarabe amarillo claro;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.21 – 8.12 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.13(m, 2H), 1.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.82 – 0.65 (m, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.11 – 0.00 (m, 2H); MS (ES+) 303.3 (M+1); (ES-) 301.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ (-) 66.92 (0.26, MeOH).

Etapa 4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**)

A una solución agitada de (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214d**) (17,72 g, 58,6 mmol) en tolueno (350 ml) a -20 °C, se agregó por goteo una solución recién preparada de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (160 ml, 120 mmol, 0,75 N) durante un período de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se inactivó con $KHSO_4$ acuoso 1 N (275 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), se basificó con NaOH 2 N a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (600 ml, 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 300 ml), salmuera (300 ml), se secaron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo crudo se trituró con acetato de etilo, y el sólido obtenido

se recolectó mediante filtración para obtener mediante secado al vacío (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**) (10,4 g, 42,91 % de rendimiento) como un sólido blanco. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 50 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**) (4,11 g, 16,95 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.66-2.40 (m, 2H), 1.20-1.03 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.01-0.81 (m, 1H), 0.72-0.57 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.03-0.15 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.34; MS (ES+): 436.4 (M+Na); IR (KBr) 2235cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ (-) 107.95 (0.78, MeOH); análisis calculado para $C_{23}H_{28}FN_3OS$: C, 66.80; H, 6.82; N, 10.16; encontrado: C, 67.06; H, 6.82; N, 10.28.

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**214f**)

El compuesto (**214f**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (9,74 g, 25,3 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**) (9,5 g, 22,97 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**214f**) (10,00 g, 12,8 mmol, 55,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.30 (m, 8H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.74 – 2.39 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.09 – 0.82 (m, 2H), 0.72 – 0.54 (m, 1H), 0.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), -0.01 – -0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -122.94; MS (ES+) 803.6 (M+Na), (ES-) 779.6 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 75.09 (0.285, MeOH).

Etapa 6: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**)

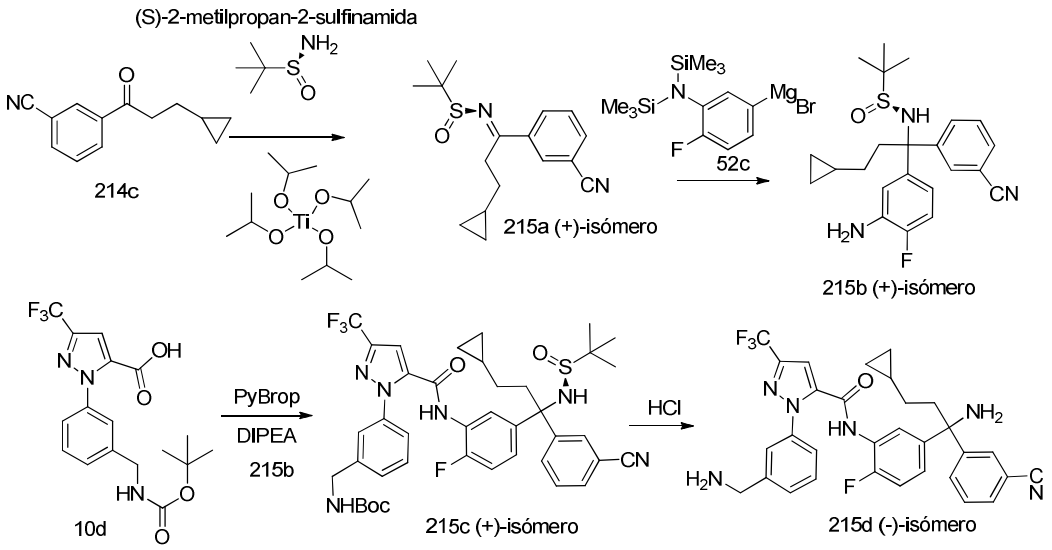
A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(3-

cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**214f**) (0,75 g, 0,960 mmol) en etanol (7,5 ml), se agregó HCl concentrado (0,8 ml, 9,6 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener el producto que se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**) (0,36 g, 0,624 mmol, 65,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 5H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.39 (dt, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.7, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.62 (qq, J = 7.0, 4.7, 3.5 Hz, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), -0.08 (td, J = 5.2, 4.6, 3.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.39, -123.77; MS (ES+) 577.5 (M+1); (ES-) 575.5 (M-1); IR (KBr) 2230 cm-1; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 9.18

[1.59, MeOH].

A una solución agitada de base libre de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**) (0,3 g, 0,52 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,217 ml, 2,60 mmol), se agitó durante 30 min y se concentró hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**) (0,31 g, 0,477 mmol, 92 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.49 (s, 3H), 8.46 (s, 3H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.67 - 7.49 (m, 5H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 4.11 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 1H), 0.67 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 0.47 - 0.25 (m, 2H), 0.07 - -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.64, -120.22; MS (ES+) 577.4 (M+1); (ES-) 575.5 (M-1); IR (KBr) 2235 cm-1.

Esquema 215



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**215d**)

Etapa 1: Preparación de (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215a**)

El compuesto (**215a**) se preparó de 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (**212c**) (2,33 g, 11,69 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,432 g, 11,69 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215a**) (2,186 g, 7,23 mmol, 61,8 % de rendimiento) como un jarabe amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 – 3.13 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.5 Hz, 2H),

1.24 (s, 9H), 0.85-0.65 (m, 1H), 0.43 – 0.27 (m, 2H), 0.13 – -0.09 (m, 2H); MS (ES+) 303.3 (M+1); 325.3 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 27.74 [0.31, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215b**)

El compuesto (**215b**) se preparó de (+)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215a**) (0,93 g, 3,08 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215b**) (370 mg, 0,895 mmol, 29,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 8.6, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.30-1.00 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.00 – 0.80 (m, 1H), 0.72-0.56 (m, 1H), 0.42-0.28 (m, 2H), 0.06 – -0.14 (m, 2H).; MS (ES+) 414.4 (M+1); 436.4 (M+Na) (ES-) 412.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 101.13 [0.265, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-

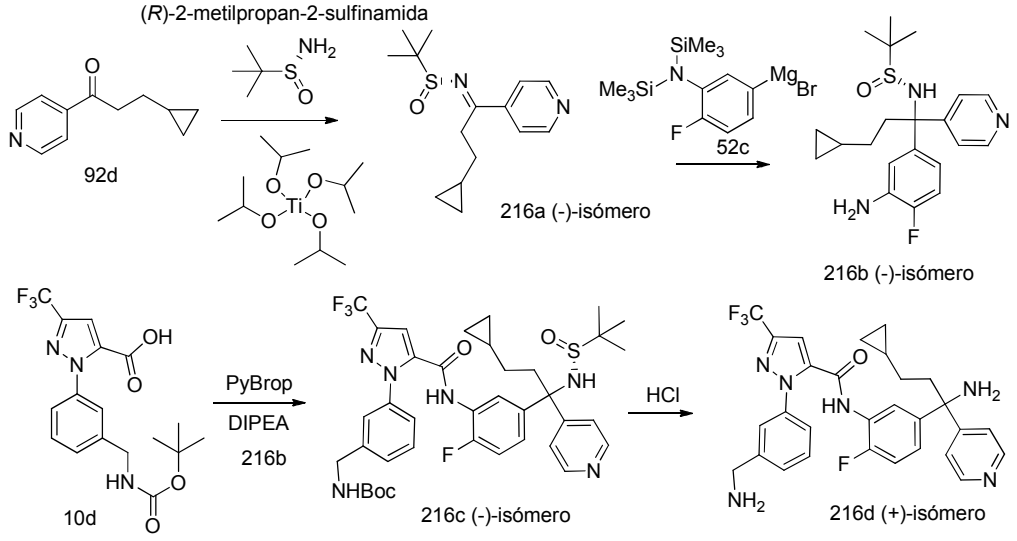
dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**215c**)

El compuesto (**215c**) se preparó de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (321 mg, 0,833 mmol) y (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**215b**) (313 mg, 0,757 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**215c**) (358 mg, 458 mmol, 60,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.32 (m, 9H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.20-1.00 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.97 – 0.79 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.42 – 0.24 (m, 2H), 0.01 – -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -61.11 , -122.89 ; MS (ES+) 781.6 (M+1); 803.6 (M+ Na), ES (-) 779.6 (M-1) rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 75.29 [0.255, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**215d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**215c**) (0,152 g, 0,195 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (0,16 ml, 1,917 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo se trituró con t-butil metil éter (2 x 20 ml) y se decantó. El sólido se secó al vacío, se disolvió en agua (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**215d**) (96 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.40 (s, 3H), 8.35 (s, 3H),7.92-7.82 m, 2H), 7.74 – 7.23 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H),1.20-0.95 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.05 a -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.64 , -120.25 ; MS (ES+): 599.5 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 7.84 [0.255, metanol]; análisis calculado para $C_{31}H_{28}F_4N_6O.2HCl.2.5H_2O$: C, 53.61; H, 5.08; Cl, 10.21; N, 12.10; encontrado: C, 53.49; H, 4.92; Cl, 10.21; N, 11.77.

Esquema 216



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**216d**)

Etapa 1: Preparación de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216a**)

El compuesto (**216a**) se preparó de 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (**92d**) (1,8 g, 10,27 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,566 g, 12,84 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216a**) (1,838 g, 6,57 mmol, 63,9 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 – 8.69 (m, 2H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 3.49 – 3.15 (m, 2H), 1.45 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.84 – 0.65 (m, 1H), 0.43 – 0.30 (m, 2H), 0.10 – -0.03 (m, 2H); MS

(ES+) 301.3, (M+Na); (ES-) 277.3 (M-1); rotación óptica [α]D = (-) 27.61 [0.355, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**)

El compuesto (**216b**) se preparó de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216a**) (1,7 g, 6,11 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**) (1,443 g, 3,7 mmol, 60,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 – 8.68 (m, 2H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.90-2.60 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25-1.05 (m, 1H), 0.97-0.80 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 2H), 0.32-0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) -137.30; MS (ES+): 390.4 (M+1); pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 1 ml/min, solvente: 90 % de hexano, 10 % de EtOH, 0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 25 °C (>99,99 de ee); rotación óptica [α]D = (-) 78.49 [0.265, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**216c**)

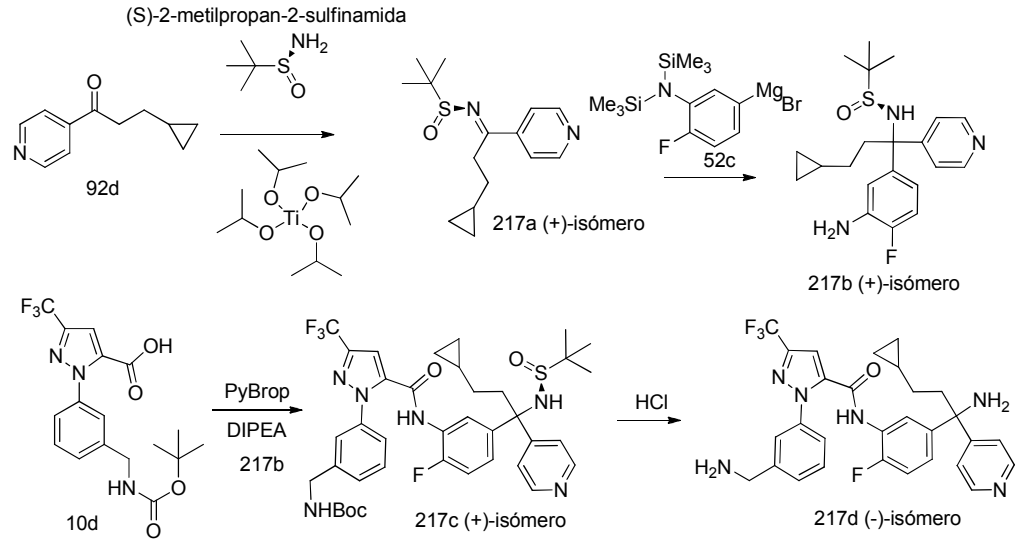
El compuesto (**216c**) se preparó usando ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,866 g, 2,246 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**) (700 mg, 1,797 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**216c**) (688 mg, 0,909 mmol, 50,6 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.53 – 8.44 (m, 2H), 7.64 – 7.19 (m, 11H), 5.57 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.05-0.80 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H), -0.01 – -0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -60.61 , -122.74; MS (ES+) 757.6 (M+1); 779.6 (M+Na), (ES-) 755.6 (M-1); rotación óptica [α]D (-) 46.92 [0.26, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**216d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-

ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**216c**) (627 mg, 0,828 mmol) en etanol (30 ml), se agregó HCl concentrado (0,69 ml, 8,28 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo se disolvió en etanol (5 ml), se trituró con t-butil metil éter (2 x 20 ml) y se decantó. El sólido se secó al vacío, se disolvió en agua (20 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**216d**) (406 mg, 0,56 mmol, 67,6 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.74 (s, 3H), 8.91 – 8.76 (m, 2H), 8.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.75 – 7.60 (m, 6 H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 1H), 1.14 – 0.96 (m, 1H), 0.78 – 0.52 (m, 1H), 0.45 – 0.30 (m, 2H), 0.09 – -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63, -119.70; MS (ES+) 554.5 (M+1), 576.5 (M+Na), (ES-) 587.5 (M+Cl); análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_4N_6O.3HCl.3.5H2O$; C: 48.04, H: 5.28; N: 11,59: Encontrado: C: 48.06; H: 5.39; N: 11.66; rotación óptica [α]D = (+) 12.43 [0.575, MeOH].

Esquema 217



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**217d**)

Etapa 1: Preparación de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217a**)

El compuesto (**217a**) se preparó de 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (**92d**) (1,0 g, 5,71 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,838 g, 6,85 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217a**) (0,973 g, 3,49 mmol, 61,2 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 – 9.01 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 3.78 – 3.51 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.06 (m, 1H), 0.7-0.65 (m,

2H), 0.43 – 0.23 (m, 2H); MS (ES+) 279.3 (M+1); 301.3, (M+Na); (ES-) 277.4 (M-1); rotación óptica [α]D = (+)33.96 [0.265,MeOH].

Etapa 2: Preparación de (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217b**)

El compuesto (**217b**) se preparó de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217a**) (0,928 g, 3,33 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217b**) (0,766 g, 1,966 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 – 8.42 (m, 2H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (ddd, J = 8.5, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.66 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.12 (m, 1H), 0.92 (m Hz, 1H), 0.71 – 0.56 (m, 1H), 0.42 – 0.27 (m, 2H), -0.02 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.32; MS (ES+) 390.4 (M+1); (ES-) 388.5 (M-1); pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 1 ml/min, solvente: 90 % de hexano, 10 % de EtOH, 0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 25 °C (99,355 % de ee); rotación óptica [α]D = (+) 82.4 [0.25, MeOH].

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**217c**)

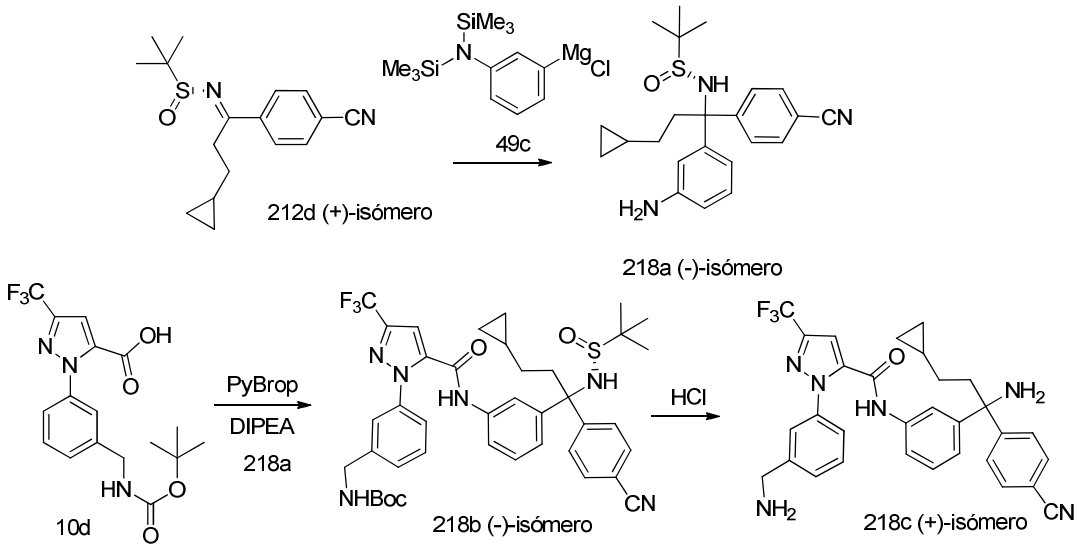
El compuesto (**217c**) se preparó usando ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,61 g, 1,582 mmol) y (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**217b**) (493mg, 1,266 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**217c**) (637 mg, 0,841 mmol, 66,48 % de rendimiento) como un semisólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 2H), 7.63 – 7.16 (m, 11H), 5.58 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.30-0.80 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), -0.01 – -0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -122.85; MS (ES+) 757.6 (M+1); 779.6 (M+Na), (ES-) 755.5 (M-1); rotación óptica [α]D (+) 50.37 [0.27, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-

3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**217d**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**217c**) (119 mg, 0,157 mmol) en etanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,13 ml, 1,557 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo se disolvió en etanol (5 ml), se trituró con t-butil metil éter (30 ml) y se decantó. El sólido se secó al vacío, se disolvió en agua (10 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**217d**) (78 mg, 0,141 mmol, 90 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.63 (s, 3H), 8.84 – 8.73 (m, 2H), 8.44 (s, 3H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.66 – 7.31 (m, 8H), 4.12 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.35 – 0.93 (m, 2H), 0.79 – 0.56 (m, 1H), 0.45 – 0.28 (m, 2H), 0.06 a -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63 , -119.88; MS (ES+): 575.5 (M+Na); rotación óptica [α]D = (-) 10.32 [0.32, MeOH]; análisis calculado para $C_{29}H_{28}F_4N_6O.3HCl.3.25H_2O$; C, 48.34; H, 5.25; N, 11.66: Encontrado: C, 48.20; H, 5.31; N, 11.59.

Esquema 218



Preparación de (+)-N-(3-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**218c**)

Etapa: 1 Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**218a**)

El compuesto (**218a**) se preparó de (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212d**) (2 g, 6,64 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**218a**) (1,65 g, 4,17 mmol, 63,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 – 7.71 (m, 2H),7.58 – 7.50 (m, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.48 – 6.43 (m, 1H),

6.41 – 6.35 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.70-2.35 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.21-1.05 (m, 1H), 1.00-0.8 (m, 1H), 0.72-0.55 (s, 1H), 0.45 – 0.21 (m, 2H), 0.07 – -0.22 (m, 2H); MS (ES+) 396.4 (M+1) 418.4 (M+Na); (ES-) 394.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 103.57 [0.28, MeOH].

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**218b**)

El compuesto (**218b**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (1,607 g, 4,17 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**218a**) (1,5 g, 3,79 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**218b**) (1,96 g, 2,57 mmol, 67,8 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.32 (m, 9H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.20-1.00

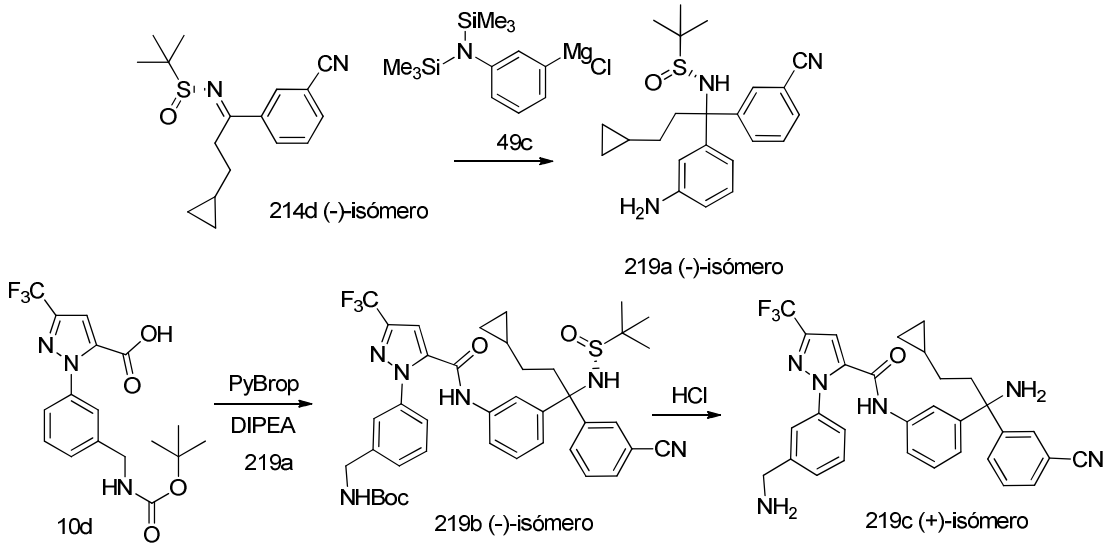
(m, 1H), 0.97-0.77 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), -0.01 – -0.18 (m, 2H); MS (ES+) 763.5 (M+1), 785.6 (M+Na); (ES-) 761.5 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 65.96 [0.285, MeOH].

Etapa 3: Preparación de (+)-N-(3-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**218c**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(3-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil) fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**218b**) (1,014 g, 1,329 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (1,10 ml, 13,2 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, la primera columna se eluyó con 0-50 % de CMA-80 en cloroformo, la segunda columna se eluyó con 0-30 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto **218c** (479 mg, 0,699 mmol, 52,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. La base libre se disolvió en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,18 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener un residuo blanco, que se disolvió en agua (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para

obtener (+)-N-(3-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**218c**) (276 mg, 0,417 mmol, 31,39 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.39 (s, 3H), 8.42 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.47 (m, 9H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.23-1.01 (m, 2H), 0.68 (s, 1H), 0.37 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 2H), 0.11 -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.59 ; MS (ES+): 559.5 (M+1); IR (KBr) 2233 cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 16.72 [0.335, MeOH]; análisis calculado para C31H29F3N6O.2HCl.3H2O: C: 54.31; H: 5.44; N: 12.26; encontrado C: 54.20; H: 5.44; N: 12,11.

Esquema 219



Preparación de (+)-N-(3-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**219c**)

Etapa: 1 Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**219a**)

El compuesto (**219a**) se preparó de (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214d**) (2 g, 6,64 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**219a**) (1,939 g, 4,9 mmol, 74,1 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.39 (ddd, J = 8.0, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.73 – 2.36 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.25-1.05 (m, 1H), 0.99 – 0.79 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 2H), 0.05 – -0.19 (m, 2H); MS (ES+) 396.4 (M+1) 418.4 (M+Na); (ES-) 394.6 (M-1) 430.4 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 117.6 [0.25, MeOH].

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(3-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)fenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**219b**)

El compuesto (**219b**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (1,286 g, 3,34 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**219a**) (1,2 g, 3,03 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(3-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**219b**) (1,081 g, 1,417 mmol, 46,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.32 (m, 10H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.73 – 2.36 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.12 (m, 1 H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.40-0.31 (m, 2H), -0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.58; MS (ES+) 785.6 (M+Na); (ES-) 761.5 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 73.68 [0.285, MeOH].

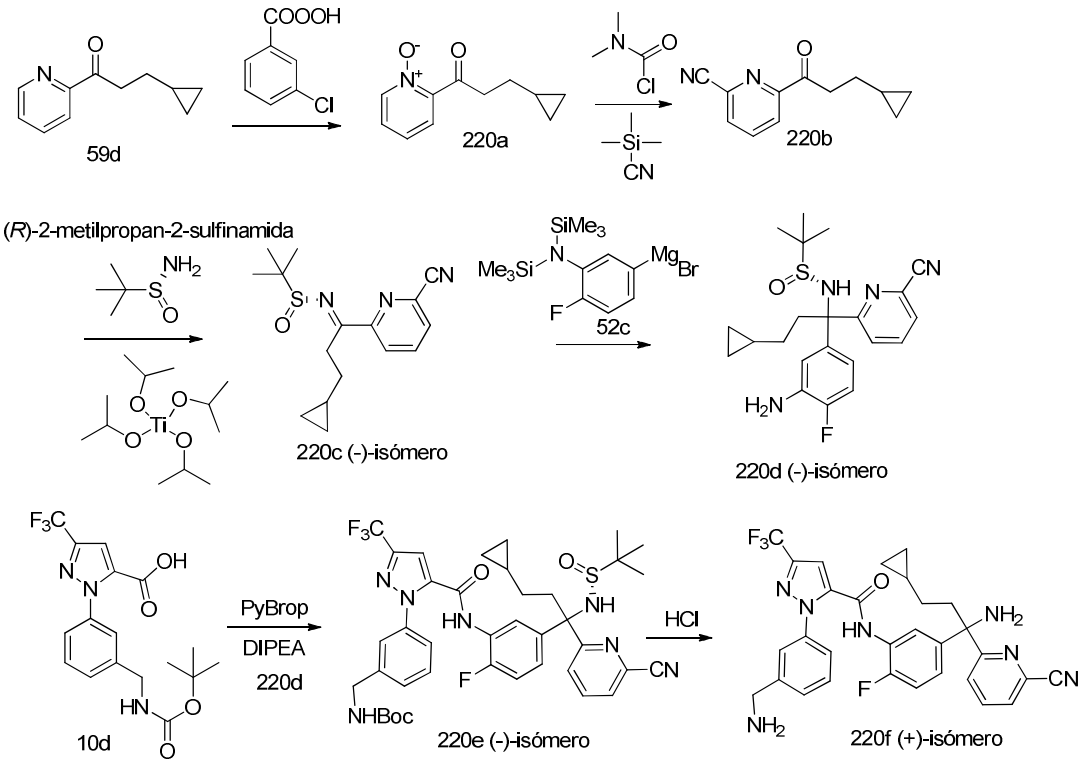
Etapa 3: Preparación de (+)-N-(3-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**219c**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(3-((-)-1-(3-

cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)fenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**219b**) (0,7 g, 0,918 mmol) en etanol (12 ml), se agregó HCl concentrado (0,76 ml, 9,12 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, la primera columna se eluyó con 0-30 % de CMA-80 en cloroformo, la segunda columna se eluyó con 0-10 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto **219c** (297 mg, 0,532 mmol, 57,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. La base libre (126 mg, 0,23 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,095 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener un residuo blanco, que se disolvió en agua (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-N-(3-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**219c**) (130 mg, 0,192 mmol, 83,54 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.37 (s, 3H), 8.41 (s, 3H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.76-7.48 (m, 9H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.13 (bs, 2H), 2.6-0-2.40 (m, 2H), 1.19-0.99 (m, 2H), 0.77-0.60

(m, 1H), 0.46-0.30 (m, 2H), 0.14-0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.60; MS (ES+): 559.5 (M+1); IR (KBr) 2235 cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 7.59 [CH_3OH, 0.29]; análisis calculado para C31H29F3N6O.2HCl.2.5H2O: C: 55.03; H: 5.36; N: 12.42; encontrado C: 55.07; H: 5.15; N: 12,30.

Esquema 220



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**220f**)

Etapa 1: Preparación de 1-óxido de 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina (**220a**)

A una solución de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-

1-ona (**59d**) (2,98 g, 17,01 mmol) en CH_2Cl_2 (120 ml), enfriada hasta ~ 0 °C, se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (11,43 g, 51,0 mmol), se agitó a ~ 0 °C durante 3 h y se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-óxido de 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina (**220a**) (1,115 g, 5,83 mmol, 34,3 % de rendimiento) como un aceite marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (dt, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.42 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 3.13 – 3.06 (m, 2H), 1.48 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.79 – 0.59 (m, 1H), 0.45 – 0.25 (m, 2H), 0.09 – -0.07 (m, 2H); MS (ES+) 214.2 (M+Na); (ES-) 190.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrilo (**220b**)

A una solución de 1-óxido de 2-(3-ciclopropilpropanoil)piridina (**220a**) (1,026 g, 5,37 mmol) y trimetilsilancarbonitrilo (3,22 ml, 23,66 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml), enfriada hasta ~ 0 °C, se agregó cloruro dimetilcarbámico (2,110 ml, 22,06 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 86 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con

hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrilo (**220b**) (117 mg, 0,584 mmol, 10,89 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 – 8.19 (m, 3H), 3.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 – 0.60 (m, 1H), 0.50 – 0.30 (m, 2H), 0.11 – 0.01 (m, 2H); MS (ES+) 223.2 (M+Na), (ES-) 199.1 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**)

El compuesto (**220c**) se preparó de 6-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrilo (**220b**) (1 g, 4,99 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (608 mg, 5,02 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (782 mg, 2,58 mmol, 51,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 – 8.16 (m, 3H), 3.55-3.20 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 0.85 – 0.63 (m, 1H), 0.45 – 0.27 (m, 2H), 0.08 – -0.01 (m, 2H); MS (ES+) 304.3, (M+1), 326.3 (M+Na); (ES-) 338.2 (M+Cl); rotación óptica [α]D = (-) 79.35 [0.31, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220d**)

El compuesto (**220d**) se preparó de (-)-N-(1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220c**) (0,695 g, 2,291 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220d**) (0,345 g, 0,832 mmol, 36,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 – 7.88 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (ddd, *J* = 8.5, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.75-2.30 (m, 2H), 1.26 – 0.87 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 0.72-0.56 (m, 1H), 0.42-0.30 (m, 2H), 0.06 a -0.14 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.02; MS (ES+): 437.4 (M+Na); (ES-) 413.4 (M-1), 449.4 (M+Cl); rotación óptica [α□D = (-) 7.80 [0.205, MeOH].

Etapa 5: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**220e**)

El compuesto (**220e**) se preparó usando ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,34 g, 0,882 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-

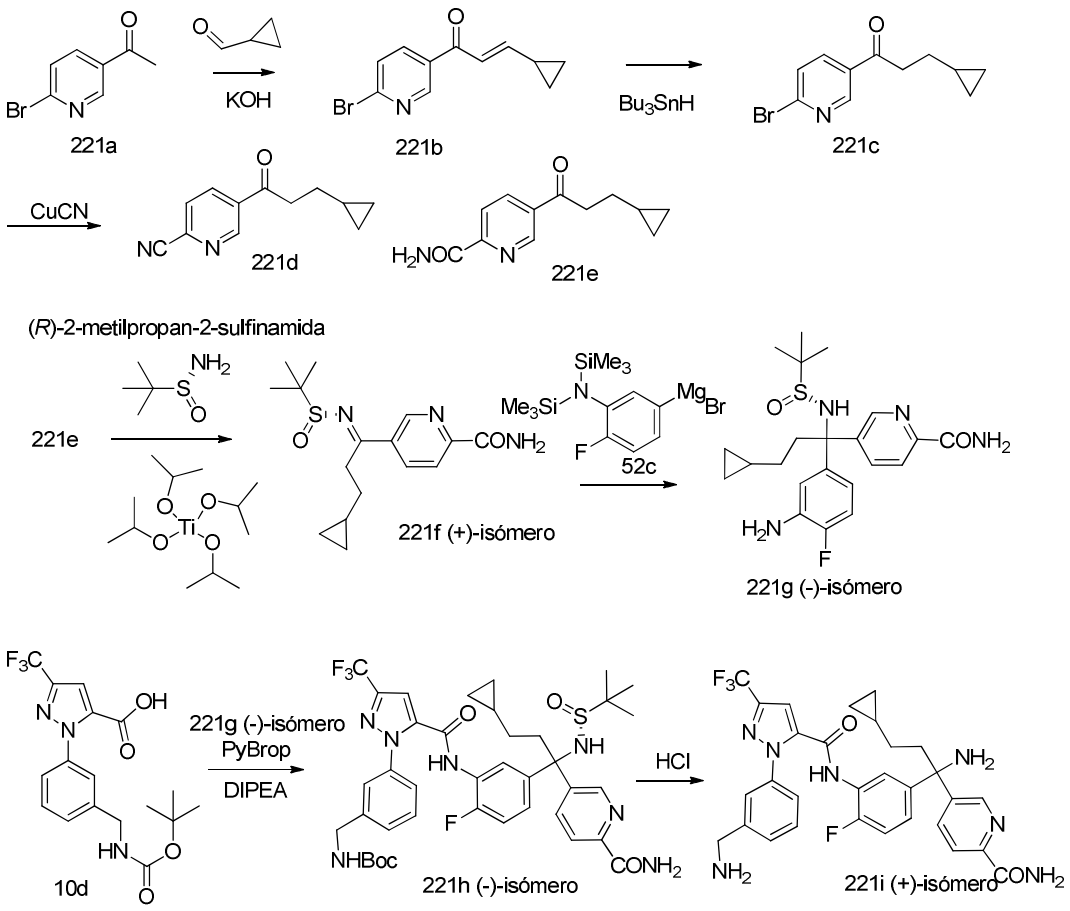
ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**220d**) (323 mg, 0,779 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**220e**) (273 mg, 0,349 mmol, 44,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.16 (m, 9H), 5.80 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.80 – 2.54 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.10-0.85 (m, 2H), 0.75-0.55 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.05 a -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -60.62 , -122.28; MS (ES+) 804.7 (M+Na); rotación óptica [α]D (-) 7.46 [0.295, MeOH].

Etapa 6: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**220f**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**220e**) (144 mg, 0,184 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (0,15 ml, 1,808 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, la primera columna se eluyó con 0-30 % de CMA-80 en cloroformo, la segunda columna se eluyó con 0-10 % de metanol en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto **220f** (41 mg, 0,071 mmol, 38,5 % de rendimiento) como un sólido blanco. La base libre (41 mg, 0,071 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,03 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener un residuo blanco, que se disolvió en agua (2 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(6-cianopiridin-2-il)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**220f**) (50 mg, 0,071 mmol, 38,57 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.12 (s, 3H), 8.32 (s, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.89 – 7.16 (m, 10H), 4.13 (s, 2H), 1.32-1.10 (m, 1H), 1.00-0.75 (m, 1H), 0.75-0.57 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.08 a -0.08 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.64 , -119.69; MS (ES+): 600.5 (M+Na); rotación óptica [α]D = (+) 57.39 [0.23, MeOH]; análisis calculado para $C_{30}H_{27}F_4N_7O.2HCl.3H_2O$: C: 51.14; H: 5.01; N: 13.92; Cl: 10.06; Encontrado: C: 51.40; H: 4.90; N: 13.58; Cl: 10,00.

Esquema 221



Preparación de (+)-5-(1-amino-1-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221i**)

Etapa: 1 Preparación de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona (**221b**)

A una solución agitada de 1-(6-bromopiridin-3-il)etanona (**221a**) (35 g, 171 mmol) en metanol (400 ml) a 0 °C, se agregó ciclopropancarboxaldehído (21 ml, 281 mmol), y luego hidróxido de potasio (solución acuosa 1 M, 35 ml, 35 mmol). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó

durante 13 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N (40 ml) a pH-6 y se concentró al vacío, manteniendo la temperatura del baño por debajo de 35 °C. El residuo se disolvió en acetato de etilo (700 ml), se lavó con agua (300 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona cruda (**221b**) (40,45 g) como un líquido incoloro que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: Preparación de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**221c**)

A una solución agitada de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilprop-2-en-1-ona cruda (**221b**) (40,45 g) de la etapa anterior en acetonitrilo (300 ml), se agregó hidruro de tri-n-butilestaño (88 ml, 319 mmol) y se calentó a reflujo durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y las capas se separaron. La capa inferior se extrajo con acetonitrilo (150 ml), y ambas capas de acetonitrilo se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**221c**) (11,57 g, 45,5 mmol, 28,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J =

8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.84-0.66 (m, 1H),0.44 – 0.25 (m, 2H), 0.15 – -0.17 (m, 2H); MS (ES-) 252.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrilo (**221d**) y 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinamida (**221e**)

Una mezcla de 1-(6-bromopiridin-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**221c**) (11,23 g, 44.2 mmol) y cianocobre (7,92 g, 88 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 110 °C durante 45 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y acetato de etilo (500 ml). La mezcla se filtró, y la capa acuosa se separó, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO3 acuoso saturado (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo en hexanos (1:0 a 4:1 a 1:1)] para obtener:

1. 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinonitrilo (**221d**) (3,642 g, 18,19 mmol, 41,2%) como un aceite amarillo): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.1, 0.9

Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.91 – 0.61 (m, 1H), 0.53 – 0.23 (m, 2H), 0.15 – 0.00 (m, 2H); MS (ES+) 201.2 (M+1); (ES-) 199.2 (M-1).

2. 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinamida (**221e**) (481 mg, 2,204 mmol, 4,99 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.87 – 0.63 (m, 1H), 0.46 – 0.32 (m, 2H), 0.13 – 0.03 (m, 2H); MS (ES+) 219.2 (M+1); 241.2 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (R)-(-)-5-(1-(*ter*-butilsulfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221f**)

El compuesto **212f** se preparó de 5-(3-ciclopropilpropanoil)picolinamida (**221e**) (458 mg, 2,098 mmol) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (331 mg, 2,73 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para obtener (R)-(-)-5-(1-(*ter*-butilsulfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221f**) (393 mg, 1,223 mmol, 58,3 % de rendimiento) como un jarabe amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.52 – 3.27 (m, 2H), 1.59 – 1.37 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.87 – 0.62 (m, 1H), 0.50 – 0.28 (m, 2H), 0.12 – -0.00 (m, 2H); MS (ES+)

344.3 (M+Na) rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 7.27 [0.11, MeOH].

Etapa 5: Preparación de 5-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)picolinamida (**221g**)

El compuesto (**221g**) se preparó de (R)-(-)-5-(1-(*ter*-butilsulfinilimino)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221f**) (373 mg, 1,16 mmol), usando el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 para obtener 5-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)picolinamida (**221g**) (287 mg, 0,663 mmol, 57,2 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 – 8.49 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56-6.46 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.62-2.38 (m, 2H), 1.30 – 0.77 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 0.75-0.55 (m, 1H), 0.42-0.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.02 a -0.15 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.37; MS (ES+) 455.4 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 78.75 [0.16, MeOH].

Etapa 6: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**221h**)

El compuesto (**221h**) se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-

butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (290 mg, 0,751 mmol) y 5-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)picolinamida (**221g**) (260 mg, 0,601 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener ter-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**221h**) (115 mg, 0,144 mmol, 19,17 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.69 – 7.20 (m, 10H), 5.71 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.15-1.13 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), 0.00 a -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81 , -122.88; MS (ES+) 822.5 (M+Na), (ES-) 798.5 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 44.71 [0.085, MeOH].

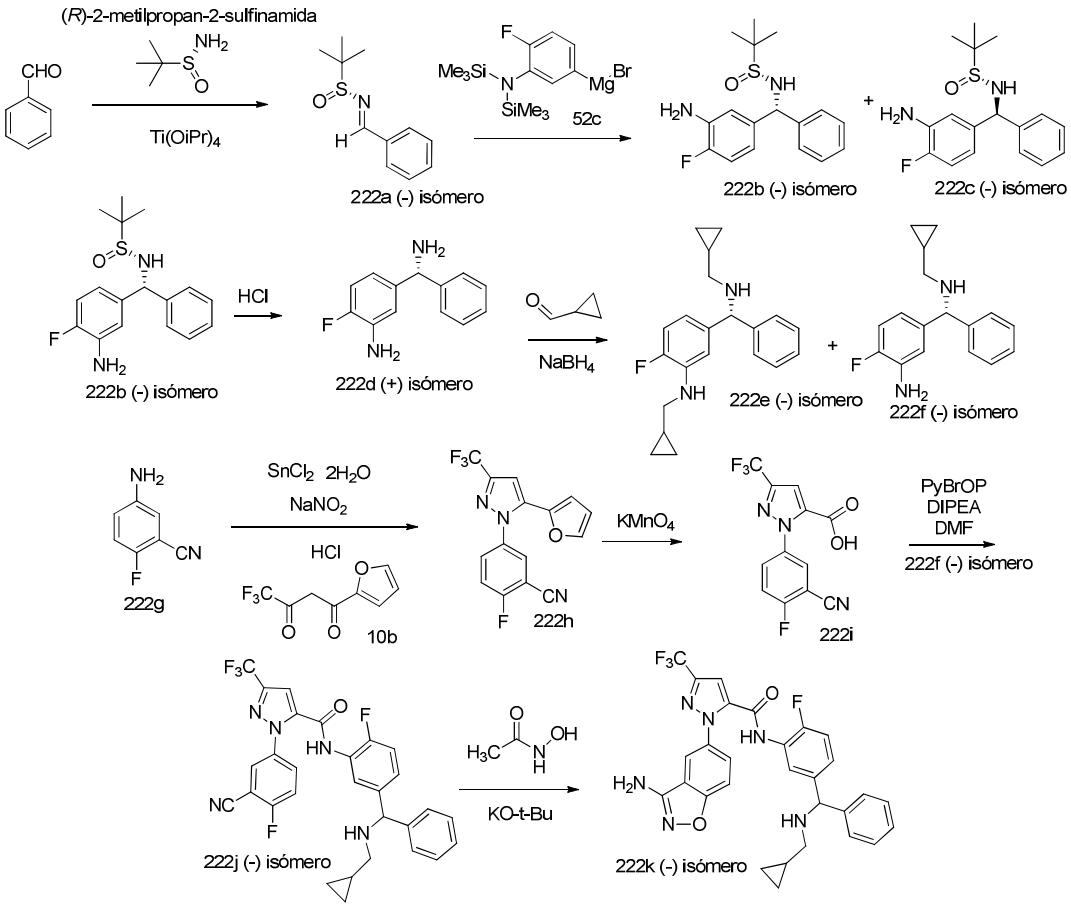
Etapa 7: Preparación de (+)-5-(1-amino-1-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221i**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(6-

carbamoilpiridin-3-il)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**221h**) (100 mg, 0,125 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (0,11 ml, 1,325 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se suspendió en etanol (2 ml) y se trituró con t-butil metil éter (20 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se lavó con éter. Este residuo se disolvió en agua (1 ml) y se liofilizó para obtener (+)-5-(1-amino-1-(3-(1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamido)-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)picolinamida (**221i**) (42 mg, 0,059 mmol, 47,38 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.60 (s, 3H), 8.68 – 8.62 (m, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (dt, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 1.27 – 0.99 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.43 – 0.32 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.83, -120.35; MS (ES+) 618.462 (M+Na), (ES-) 594.458 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 7.55 [0.265, MeOH]; análisis calculado para

$C_{30}H_{29}F_4N_7O_2.2HCl.2.25H_2O$: C, 50.82; H, 5.05; Cl, 10.00; N, 13.83; encontrado: C, 50.87; H, 5.41; Cl, 10.23; N, 13.44.

Esquema 222



Preparación de (-)-1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222j**)

Etapa 1: Preparación de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222a**)

A una solución agitada de benzaldehído (259 ml, 2541 mmol) en tetrahidrofurano (2500 ml), se agregaron (R)-2,4,6-triisopropilbencensulfinamida (280 g, 2310 mmol), tetraisopropoxititanio (1382 ml, 4620 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se

diluyó con 1 l de salmuera con agitación vigorosa, y luego con acetato de etilo (6 l) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo (6 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de metabisulfito de sodio (329 ml, 1733 mmol), agua (462 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (1,5 kg de gel de sílice, que se eluyó con 20 % de acetato de etilo en hexano) para obtener (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222a**) (472,51 g, 2257 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.70 – 7.48 (m, 3H), 1.19 (s, 9H); MS (ES+) 232.18 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 112.11 [4.155, $CHCl_3$].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222c**)

Lote 1:

A una solución de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222a**) (475 g, 2269 mmol) en tolueno (4 l), enfriada hasta -11 °C, se agregó por goteo reactivo de Grignard de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-

fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (4,75 l, 3563 mmol) durante un período de 70 minutos, manteniendo la temperatura interna de (-11,1 a -10 °C). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que se completó (se verificó mediante TLC para indicar que la reacción se había completado). La reacción se inactivó con $KHSO_4$ 1 N a -10 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 30 min, y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 2 l), salmuera (3,5 l), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el aceite crudo que contenía una mezcla de diastereoisómeros de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222c**) [(de = 72/28) 727 g, 2269 mmol]. Al crudo en un matraz de 22 l se agregó IPA (2000 ml) y se calentó a reflujo con agitación (30 min hasta que se solubilizó completamente). La mezcla de reacción se enfrió hasta 27 ^{0}C durante un período de 5 h con agitación suave. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con IPA (5 x 100 ml), se secó al aire durante 24 h para obtener (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (351 g, 48,3 % de

rendimiento, de = 94,63 %) como un sólido blanco cristalino.

Lote 2:

El procedimiento anterior se repitió usando (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222a**) (0,500 kg, 2,389 mol) para obtener (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (329 g, 43 % de rendimiento, de = 93,58 %) como un sólido blanco cristalino.

Lote 3:

El procedimiento anterior se repitió usando (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222a**) (409 g, 1953 mmol) para obtener (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (264 g, 42 % de rendimiento, de = 94,33%) como un sólido blanco cristalino.

Segunda cristalización: Los tres lotes anteriores se combinaron en un evaporador giratorio flash de boca ancha de 22 l equipado con un agitador mecánico que contenía una mezcla de diastereoisómeros de (**222b**) y (**222c**) (lote 1, 351 g, 48,3 % de rendimiento, de = 94,63 %), (lote 2, 329 g, 43 % de rendimiento, de = 93,58 %) y (lote 3, 264 g, 42 % de rendimiento, de = 94,33 %), se agregó IPA (4000 ml) y se calentó a reflujo con agitación (50 min hasta que se solubilizó completamente). La mezcla de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación suave (13 °C). El sólido se cristalizó después de alrededor de 1 h de enfriamiento, y la agitación continuó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con IPA (1 x 100 ml y 2 x 200 ml), se secó en alto vacío durante 24 h para obtener (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (872 g, 92 % de rendimiento, de = 99,2852%.) como un sólido blanco cristalino; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 - 7.26 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.13 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.36; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151.32, 148.19, 143.13, 139.74, 139.70, 128.22, 127.63, 126.93, 115.04, 114.98, 114.91, 114.82, 114.60, 114.35, 61.88, 55.42, 22.77; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 70.70 (MeOH, 1.065); análisis calculado para $C_{17}H_{21}FN_2OS$: C, 63.72; H, 6.61; N, 8.74; encontrado: C, 63.74; H, 6.74; N, 8.74.

Datos para (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222c**); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (d, J =

5.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H, 1H D_2O intercambiable), 1.14 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.32; MS (ES+) 321.3 (M+1), 343.3 (M+Na), 663.5 (2M+Na); MS (ES-) 319.3 (M-1). rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 73.21 (MeOH, 2.505).

Etapa 3: Preparación de (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**)

A una suspensión agitada mecánicamente de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (99,13 g, 309 mmol) en MTBE (600 ml), se agregó HCl 4 M (dioxano) (162 ml, 650 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. El sólido se comienza a formar en cuanto comienza la adición de HCl. El análisis de TLC mostró que el material de inicio no había reaccionado, se agregó HCl 4 M adicional (dioxano) (162 ml, 650 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de metanol se evaporó, la mezcla se basificó con NaOH 3 N (455 ml), y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El sólido se trituró con hexanos, se agitó durante 1 h, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración para obtener (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**) (38,0 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd, *J* = 8.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.96 (s, 1H), 2.71 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -138.12; MS (ES+) 217.2 (M+1); 215.1 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 1.47 (0.545, MeOH).

Etapa 4: Preparación de (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222e**) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**)

A una solución agitada de (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222d**) (5,312 g, 24,56 mmol) en MeOH (80 ml), se agregó ciclopropancarboxaldehído (1,944 ml, 25,8 mmol) a 0 °C durante un período de 10 min y se agitó durante 30 min. A esto se agregó borohidruro de sodio (1,859 g, 49,1 mmol) en múltiples porciones y se agitó durante 1 h a 0 °C. El exceso de solvente se evaporó, y el residuo se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener

1. (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222e**) (0,663 g, 8 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 6.55 (ddd, *J* = 8.3, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (td, *J* = 6.0, 2.3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4.71 (s, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 1H, D_2O intercambiable), 1.09 - 0.84 (m, 2H), 0.39 (m, 4H), 0.25 - 0.15 (m, 2H), 0.09 - -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.56; MS (ES+) 325.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 6.67 [0.27, metanol]
2. (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (4,84 g, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.55 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.67 (s, 1H), 2.25 (td, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 3H; 1H D_2O intercambiable), 1.04 - 0.80 (m, 1H), 0.50 - 0.28 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.92; MS (ES-) 269.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 12.24 [1.275, $CHCl_3$]; pureza quiral verificada realizando HPLC quiral mediante columna AD-H quiral, 1 ml/min, solvente: 95 %

de hexano, 5 % de isopropanol, UV = 260 nM, 25 °C (>99,99 de ee).

Etapa 5: Preparación de 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**222h**)

A una suspensión de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (**222g**) (25 g, 184 mmol) en HCl 12 N (55,1 ml, 661 mmol), se agregó una solución de nitrito de sodio (15,21 g, 220 mmol) en agua (75 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 h, a la mezcla se agregó cloruro de estaño(II) dihidrato (83 g, 367 mmol) disuelto previamente en HCl 12 N (55,1 ml, 661 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no podía exceder los 5 °C. Después de agitar durante 2 h, una solución de 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (**10b**) (37,9 g, 184 mmol) en etanol (305 ml), se agregó y se calentó a 60 °C durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío para retirar etanol. La acuosa se basificó con NaHCO3 saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [750 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**222h**) (11,5 g,

35,8 mmol, 19,49 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.30 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H); MS (ES^+): MS (ES+) 665.3 (2M+Na).

Etapa 6: Preparación de ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**222i**)

A una solución agitada de 5-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (**222h**) (11,1 g, 34,6 mmol) en acetona (200 ml), se agregó por goteo una solución de permanganato de potasio (38,2 g, 242 mmol) en agua (100 ml) durante un período de 30 min. Esta mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con 2-propanol (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se filtró a través de Celite, se lavó con una mezcla de acetona/agua (2 x 50 ml), metanol (2 x 75 ml). El solvente orgánico se retiró mediante evaporación a presión reducida. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 1 N, se lavó con éter (2 x 150 ml). La capa acuosa se vertió en hielo picado, se acidificó muy cuidadosamente con HCl acuoso 1 N en agitación constante. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos (2 x 50 ml), se secó en P2O5 para obtener ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**222i**) (8,384 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14.03 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.36 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 9.0, 4.7, 2.7 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.77 , -106.91; MS (ES^+): MS (ES+) 300.2 (M+1); MS (ES+) 298.2 (M-1), 597.3 (2M-1).

Etapa 7: Preparación de (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222j**)

El compuesto **222j** se preparó de ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**222i**) (1,461 g, 4,88 mmol) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (1,1 g, 4,07 mmol) usando el procedimiento indicado en el Esquema 208, Etapa 3 para obtener (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222j**) (2,239 g, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.28 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 8.00 (ddd, *J* = 9.2, 4.7, 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.02 -

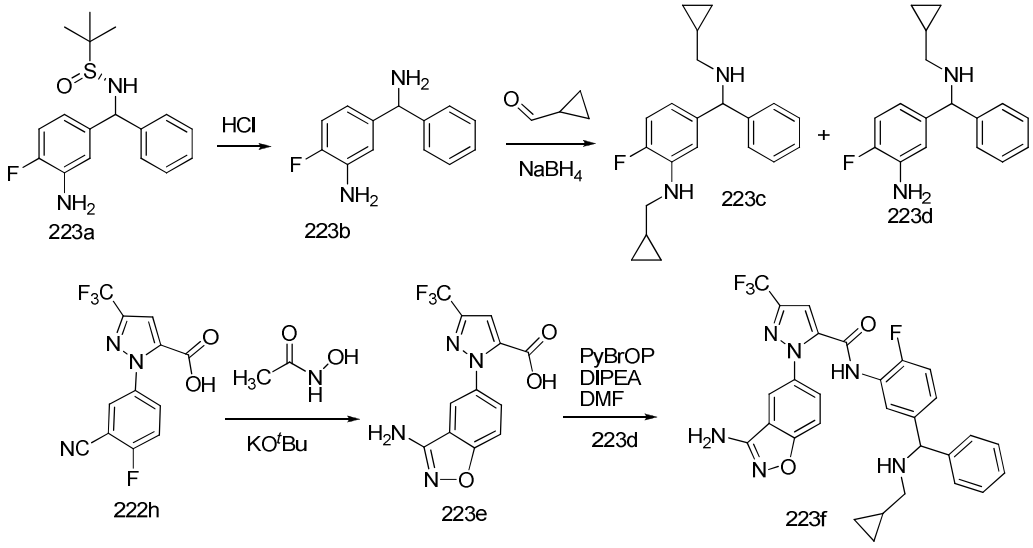
0.84 (m, 1H), 0.47 - 0.28 (m, 2H), 0.08 - 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82 , -107.26 , -123.06; MS (ES^+): MS (ES-) 550.04 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 5.6 [0.25, CH_3OH].

Etapa 8: Preparación de (-)-1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222k**)

A una solución agitada de *ter*-butóxido de potasio (1,481 g, 13,20 mmol) y ácido acetohidroxámico (0,991 g, 13,20 mmol) en DMF (20 ml) agitada durante 35 min a temperatura ambiente, se agregó (-)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222j**) (2,206 g, 4 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en una ampolla de decantación que contenía 100 ml de cloruro de amonio acuoso y 100 ml de EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (primera columna: 40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos; segunda columna: 40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de CMA80 en cloroformo; tercera columna: 40 g de gel de sílice) para

obtener (-)-1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**222k**) (0,221 g, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 - 7.51 (m, 4H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.59 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.82 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.89 (td, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 0.45 - 0.27 (m, 2H), 0.03 (dt, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.59 , -123.45; MS (ES^+): MS (ES+) 565.5 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 8.3 [0.265, CH_3OH].

Esquema 223



Preparación de 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**223f**)

Etapa 1: Preparación de 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**)

El compuesto (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**223a**) se obtuvo del licor madre de la cristalización de la mezcla de diastereoisómeros de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222c**) en el Esquema 222. El compuesto **223b** se preparó de (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**223a**) (27,8 g, 87 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 222 para obtener 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**) (14 g, 75 %) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (ddd, *J* = 7.6, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138.30; MS (ES) 215.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223c**) and 5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**).

Los compuestos **223c** y **223d** se prepararon de 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223b**) (1,081 g, 5,00 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 4 del Esquema 222 para obtener:

1. N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223c**) (0,194 g, 0,598 mmol, 11,96 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.94 – 6.79 (m, 2H), 6.56 (ddd, *J* = 8.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (td, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 3H), 1.10 – 0.97 (m, 1H), 0.91 (m, 1H), 0.40 (m, 4H), 0.21 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.78; MS (ES+) 325.3 (M+1); (ES-) 323.2 (M-1).
2. 5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (0,795 g, 2,94 mmol, 58,8 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (tt, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 2H), 6.54 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 3H), 0.91 (m, 1H), 0.44 – 0.30 (m, 2H), 0.09 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.95; MS (ES+) 271.2 (M+1).

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**223e**)

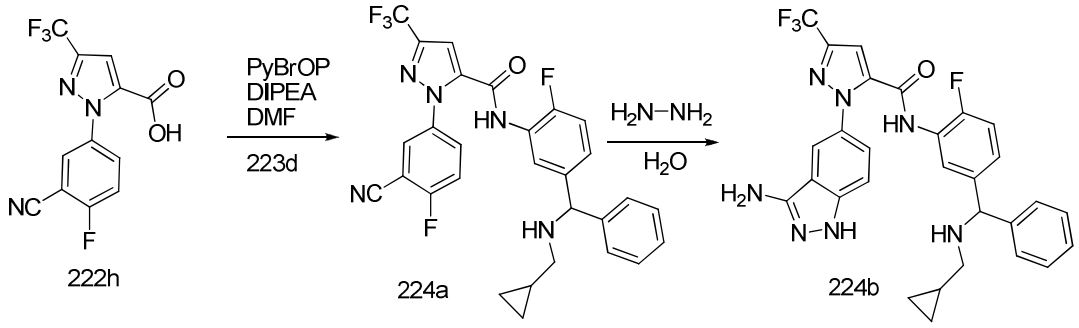
El compuesto **223 e** se preparó de ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**222h**) (2 g, 6,68 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 8 del Esquema 222 para obtener ácido 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**223e**) (1,823 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 6.57 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63; MS (ES^+): MS (ES+) 313.2 (M+1), MS (ES-) 311.1 (M-1), 623.3 (2M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**223f**)

El compuesto **223f** se preparó de ácido 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**223e**) (0,577 g, 1,849 mmol) y 5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (0,5 g, 1,849 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener 1-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**223f**) (0,171 g, 16 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03 - 7.80 (m, 4H), 7.72 - 7.42 (m, 7H), 6.88 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.39 - 0.27 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.53 (d, *J* = 2.4 Hz), -123.40; MS (ES$^+$): MS (ES+) 565.4 (M+1).

Esquema 224



Preparación de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224a**)

El compuesto **224a** se preparó de ácido 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**222h**) (1,217 g, 4,07 mmol) y 5-

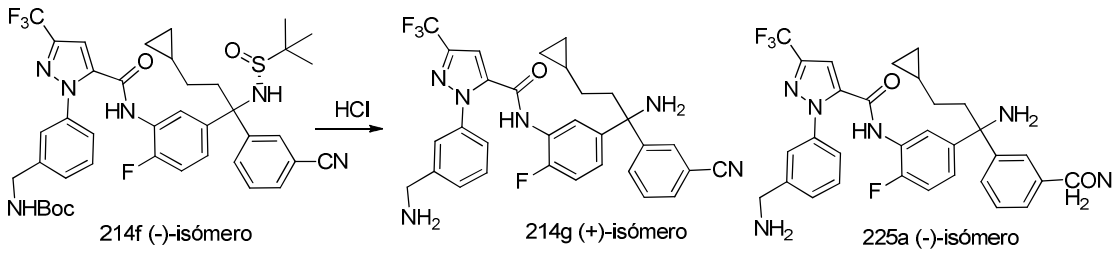
((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**223d**) (1,1 g, 4,07 mmol) como se indicó en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224a**) (1,38 g, 2,502 mmol, 61,5 % de rendimiento) como un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 552.4 (M+1); MS (ES-) 550.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224b**)

A una solución agitada de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224a**) (0,7 g, 1,269 mmol) en n-butanol (20 ml), se agregó hidrato de hidrazina (1,539 ml, 31,7 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo] para obtener 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224b**) (0,197 g, 27 % de rendimiento) como un sólido amarillo

claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.25 (m, 2H), 0.97 - 0.80 (m, 1H), 0.41 - 0.30 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.62, -123.79; MS (ES^+): MS (ES+) 564.4 (M+1); MS (ES-) 562.3 (M-1).

Esquema 225



214f (-)-isómero 214g (+)-isómero 225a (-)-isómero

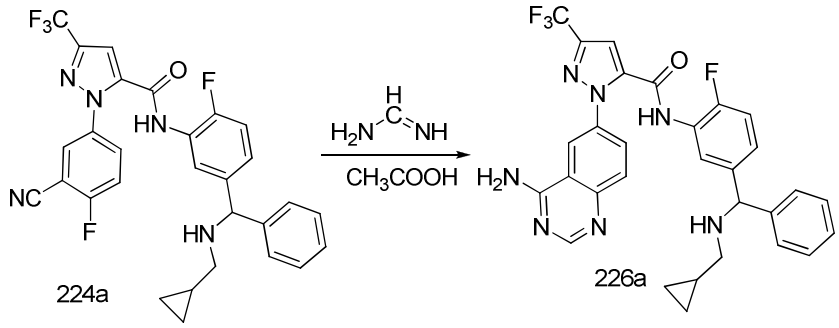
Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**225a**)

A una solución agitada de ter-butil 3-(5-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**214f**) (7,268 g, 9,31 mmol) en etanol (70 ml), se agregó HCl concentrado (7,80 ml, 94 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse para obtener un sólido blanco (7,173 g). El sólido blanco se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**214g**) contaminada con NH_4Cl. Esto se volvió a purificar mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 24 g, que se eluyó con 0 a 50 % de metanol en cloroformo) para obtener la

base libre de **214g** (4,567 g) como un sólido blanco.

La base libre de (**214g**) (4,45 g) se disolvió en metanol (150 ml), y se agregó HCl 4 N (acuoso, 8,0 ml), y luego se concentró al vacío hasta secarse para obtener (**214g**) (4,622 g), sólido blanco como una sal de HCl contaminada con (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**225a**) debido al uso de HCl diluido. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 120 g, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener la base libre de (**214g**) (3,8 g), y luego (**225a**) (150 mg, 0,252 mmol, 3,64 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.52 (s, 1H), 8.05 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.02 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H), -0.04 - -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -60.72 , -124.42; MS (ES+) 595.5 (M+1), 617.5 (M+Na), (ES-) 593.4 (M-1); análisis calculado para $C_{31}H_{30}F_4N_6O_2$.H2O: C, 61.23; H, 5.22; N, 13.82; encontrado: C, 61.29; H, 5.40; N, 13.82; rotación óptica: [α]d = (-) 0.54 [1.15, metanol].

Esquema 226

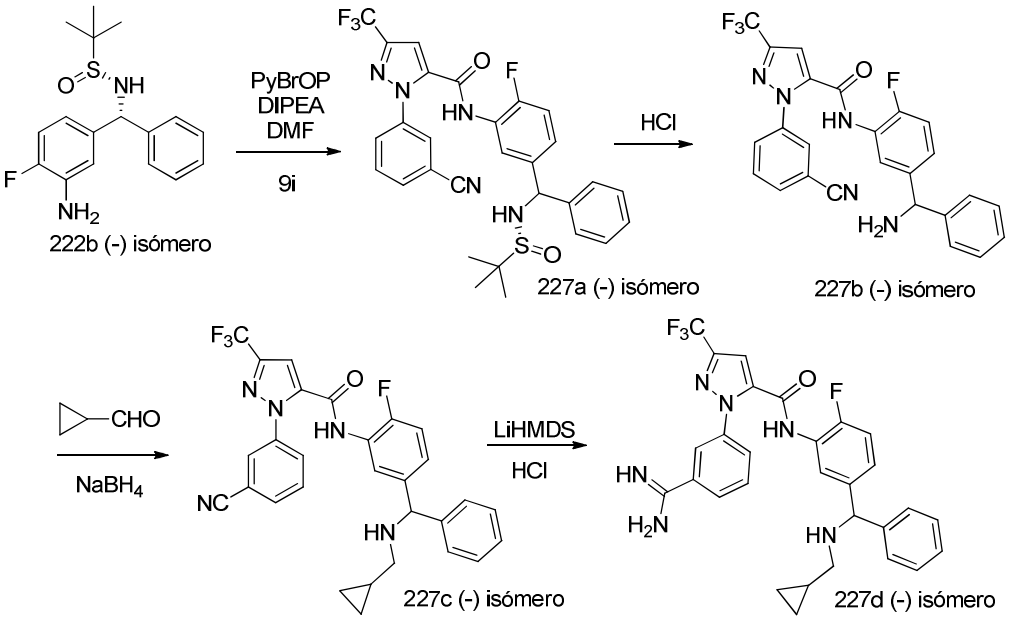


Preparación de 1-(4-aminoquinazolin-6-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224b**)

A una solución agitada de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224a**) (0,7 g, 1,269 mmol) en N,N-dimetil acetamida (20 ml), se agregó acetato de formimidamida (1,321 g, 12,69 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [primera columna: 24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo; segunda columna: 24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] para obtener 1-(4-aminoquinazolin-6-il)-N-(5-

((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**224b**) (0,113 g, 15 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H, D_2O intercambiable), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 6.5, 1.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.25 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.45 - 0.25 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76 , -123.39; MS (ES+) 576.4 (M+1); MS (ES-) 574.4 (M-1).

Esquema 227



Preparación de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227a**)

A una solución de (-)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**222b**) (0,872 kg, 2,72 mol) en DMF (10 ml), se agregaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (0,765 kg, 2,72 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,37 l, 13,61 mol) y fosfoniohexa-fluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 1,4 kg, 2,99 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregaron más (**9i**) (153 g, 0,54 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (470 ml) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 280 g), DMF (500 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregaron más (**9i**) (77 g, 0,274 mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (470 ml) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 140 g), DMF (500 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de agitar durante 72 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (8 l), se lavó con agua (14 l), salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227a**) (3108,6 g) como un sólido blancuzco, que era lo suficientemente puro para usar en la siguiente etapa. Una muestra analítica se preparó disolviendo (1,6 gm) de crudo en isopropanol (24 ml) mediante calentamiento. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante la noche con agitación, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con isopropanol y se secó al vacío durante la noche para obtener 0,6 gm de compuesto **227a** como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.99 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 7H), 6.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.11, 152.88, 142.57, 140.13, 140.09, 139.81, 138.41, 132.99, 130.48, 130.35, 129.27, 127.66, 127.18, 126.71, 126.61, 125.31, 123.85, 123.68, 117.76, 115.93, 115.66, 111.83, 108.09, 61.71, 55.55, 22.75; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.99, -122.46; MS (ES+) 584.1 (M+1); (ES-) 582.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 49.20 (1.065, metanol); análisis calculado para $C_{29}H_{25}F_4N_5O_2S$: C, 59.68; H, 4.32; N, 12.00; encontrado: C, 59.37; H, 4.61; N, 11.96.

Etapa 2: Preparación de (-)-N-(5-(amino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-

5-carboxamida clorhidrato (**227b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227a**) (550 g, 942 mmol) en MeOH (6 l), se agregó por goteo a temperatura ambiente cloruro de hidrógeno (0,415 l, 1659 mmol, 4 N en 1,4-dioxano) durante un período de 30 min y se agitó durante 30 min. Se agregó más cloruro de hidrógeno (70 ml, 4 N en 1,4-dioxano) y (65 ml, 4 N en 1,4-dioxano) en un intervalo de 30 min y se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completó la mezcla de reacción (1 h), se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se trituró con hexanos (2 l), y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío para obtener (-)-N-(5-(amino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida clorhidrato (**227b**) (489,3 g). Una muestra analítica se preparó mediante recristalización de isopropanol para obtener (**227b**) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.02 (s, 3H), 8.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 7H), 5.70 (s, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.99, -120.98; MS (ES+) 480.2 (M+1); (ES-) 478.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ =

(-) 3.60 [1.11, CH_3OH], análisis calculado para $C_{25}H_{17}F_4N_5O.HCl.1.25H_2O$: C, 55.77; H, 3.84; Cl, 6.58; N, 13.01; encontrado: C, 55.87; H, 3.98; Cl, 6.46; N, 12.91.

Etapa 3: Preparación de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227c**)

A una solución agitada de (-)-N-(5-(amino(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227b**) [(50,52 g, 105 mmol), que se convirtió en base libre usando $NaHCO_3$ acuoso, que se extrajo con acetato de etilo y se secó al vacío antes de usarse en la reacción)] en metanol (530 ml), se agregó ciclopropancarbaldehído (9,84 ml, 132 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó con borohidruro de sodio (8,14 g, 211 mmol), cuidadosamente con enfriamiento de hielo/agua (la temperatura interna era de 6 °C a 10 °C durante la adición), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El metanol se evaporó al vacío, y el residuo se trató con agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l, 0,5 l). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (2 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener

(-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227c**) (39,85 g, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.12 (m, 7H), 4.83 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.26 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.45 - 0.28 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.86, -123.17; MS (ES^+): MS (ES+) 534.2 (M+1); 532.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 7.83 [0.23,MeOH].

Etapa 4: Preparación de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**)

A una solución de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227c**) (1,0 g, 1,874 mmol) en THF (15 ml), se agregó LiHMDS (1 M en THF, 4,00 ml, 4,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó más LiHMDS (1 M en THF, 4,00 ml, 4,00 mmol), y la reacción se calentó a reflujo durante 5,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se acidificó con $KHSO_4$ 1 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30

ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA80 en $CHCl_3$)] para obtener la base libre de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (0,205 g, 20 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 2.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H); MS (ES+): 551.4 (M+1); 549.4 (M-1).

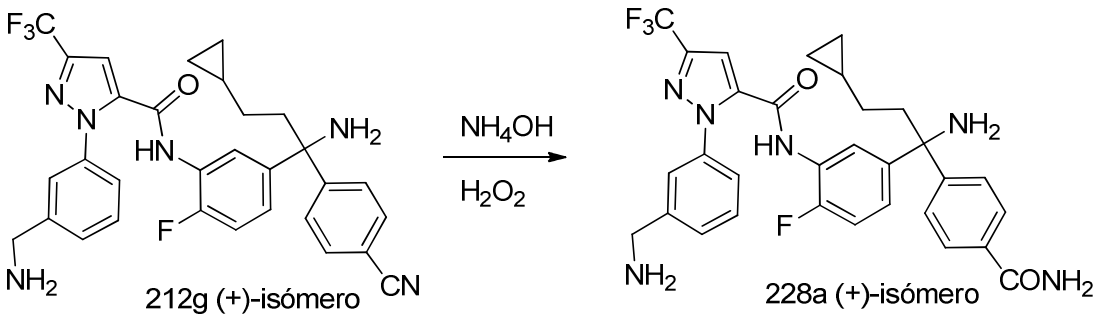
Preparación de sal de HCl de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**)

A una solución agitada de base libre de **227d** (0,152 g, 0,276 mmol) en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,115 ml, 1,380 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se evaporó hasta secarse para obtener (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (0,165 g,

0,248 mmol, 90 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.20 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9.53 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9.29 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.03 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 9.2, 7.3, 2.1 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 4H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 5.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.18 - 1.13 (m, 1H), 0.65 - 0.45 (m, 2H), 0.30 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.87 , -120.21; MS (ES+) 551.4 (M+1); MS (ES-) 549.34 (M-1), 585.36 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.57 [0.51, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_4N_6O.2HCl.2.25H_2O$: C, 52.46; H, 4.93; N, 12.66; encontrado: C, 52.62; H, 4.89; N, 12.27.

Esquema 228

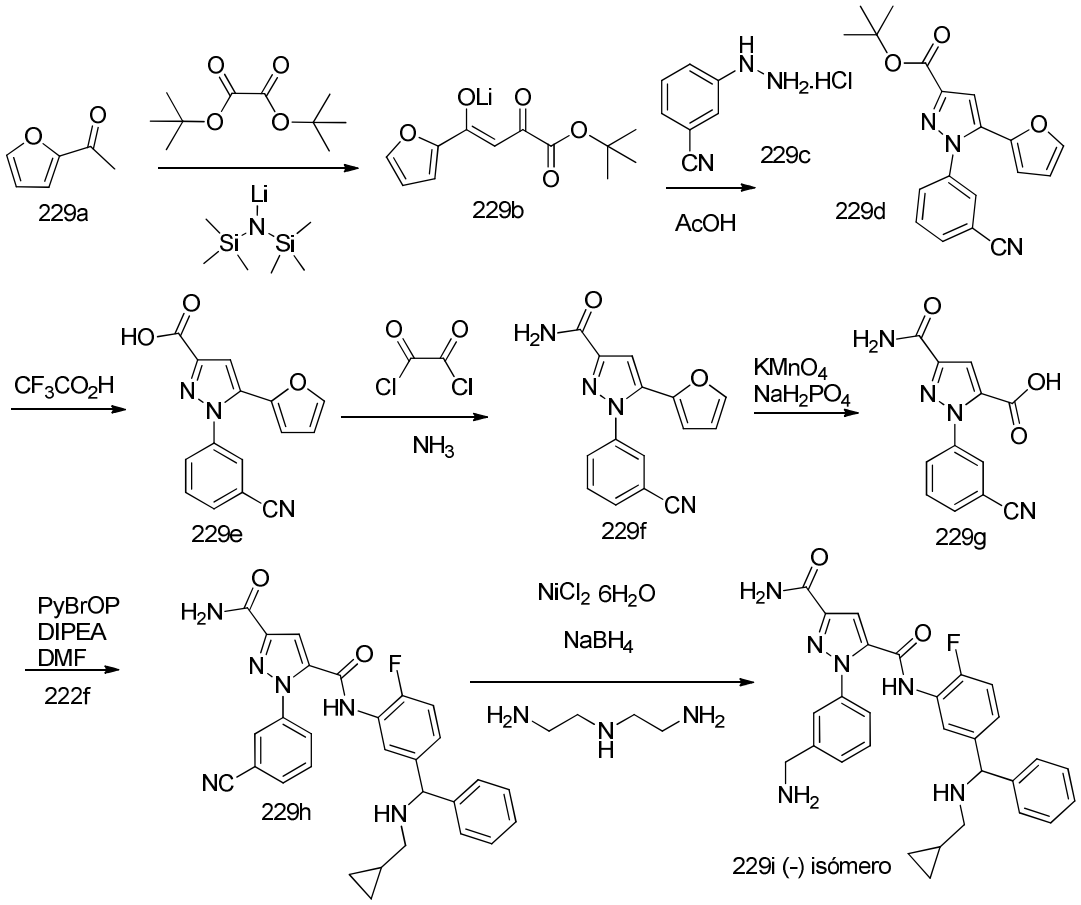


Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**228a**)

A una solución agitada de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-

cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**212g**) (80 mg, 0,123 mmol) en etanol (10 ml) se agregaron hidróxido de amonio (10 ml, 257 mmol), peróxido de hidrógeno (1 ml, 32,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más peróxido de hidrógeno (1 ml, 32,6 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante 24 h. La reacción se concentró al vacío; el agua residual se retiró mediante destilación azeotrópica con etanol (50 ml). El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**228a**) (32 mg, 0,054 mmol, 43,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.16 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.13 - 0.90 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), -0.09 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72 , -124.35 (q, J = 9.8, 7.8 Hz); MS (ES+) 595.5(M+1), 617.5 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 8.57 [0.21, CH_3OH].

Esquema 229



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)-metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229i**)

Etapa 1: Preparación de (Z)-4-ter-butoxi-1-(furan-2-il)-3,4-dioxobut-1-en-1-olato de litio (**229b**)

A LiHMDS (134 ml, 134 mmol, solución 1 M en THF) en dietil éter (410 ml), enfriado hasta -78 °C, se agregó 1-(furan-2-il)etanona (**229a**) (14 g, 127 mmol) en una porción y se agitó durante 5 min. A esto se agregó una solución de oxalato de di-ter-butilo (25,7 g, 127 mmol) en dietil éter

(100 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el sólido amarillo resultante se lavó con éter (100 ml), se secó al vacío para obtener (Z)-4-ter-butoxi-1-(furan-2-il)-3,4-dioxobut-1-en-1-olato de litio (**229b**) (23,6 g, 97 mmol, 76 % de rendimiento) que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 1.46 (s, 9H); MS (ES-) 237.059 (M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**229d**)

A (Z)-4-ter-butoxi-1-(furan-2-il)-3,4-dioxobut-1-en-1-olato de litio (**229b**) (21,59 g, 88 mmol) y 3-hidrazinilbenzonitrilo clorhidrato (**229c**) (15 g, 88 mmol), se agregó AcOH (400 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (300 g de gel de sílice, que se eluyó con 25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**229d**) (24,658 g, 73,5 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se solidificó en reposo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 – 7.98 (m, 2H), 7.88 – 7.72 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 3.4, 0.8 Hz,

1H), 1.55 (s, 9H); MS (ES+) 358.3 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (**229e**)

A una solución de ter-butil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**229d**) (23 g, 68,6 mmol) en diclorometano (250 ml), se agregó ácido trifluoroacético (211 ml, 2743 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentró al vacío hasta secarse para obtener ácido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (**229e**) (19,0 g, 68,0 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 – 8.00 (m, 2H), 7.87 – 7.71 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H); MS (ES+) 280.3 (M+1); 302.2 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (**229f**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico (**229e**) (13 g, 46,6 mmol) en diclorometano (75 ml), se agregó cloruro de oxalilo (solución 2 M en diclorometano, 46,6 ml, 93 mmol), y luego DMF (10 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (250 ml), se agregó amoníaco en dioxano (solución 0,5 M, 233 ml, 116 mmol) y se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (**229f**) (10,2 g, 36,7 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (ddd, *J* = 2.2, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 4H), 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 3.5, 0.8 Hz, 1H); MS (ES+) 279.3 (M+1); 301.3 (M+Na); (ES-) 277.4 (M-1).

Etapa 5: Preparación de ácido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**229g**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (**229f**) (7,5 g, 27,0 mmol) en agua (150 ml) y t-BuOH (150 ml), se agregó dihidrogenofosfato de sodio (acuoso al 5 %, 105 ml, 53,6 mmol). La solución resultante se calentó hasta 60 °C, y se agregó permanganato de potasio (20,31 g, 129 mmol) en porciones pequeñas durante un período de 30 min. La suspensión se agitó durante 30 min, se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con bisulfito de sodio acuoso saturado (428 ml, 2142 mmol). La mezcla de reacción se

filtró, se lavó con agua (300 ml), y el filtrado se acidificó con HCl concentrado. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración para obtener, durante el secado, ácido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**229g**) (2,48 g, 9,68 mmol, 45,2 % de rendimiento) como un sólido blanco. La capa acuosa se concentró al vacío a alrededor de 50 ml y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener ácido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**229g**) (2,9 g, 11,32 mmol, 52,8 % de rendimiento) como un segundo cultivo que era lo suficientemente puro para usar en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.01 – 7.86 (m, 3H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (s, 1H); MS (ES-) 255.1 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229h**)

El compuesto **229h** se preparó de ácido 3-carbamoil-1-(3-cianofenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**229g**) (0,606 g, 2,364 mmol) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,581 g, 2,149 mmol) como se describe en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-

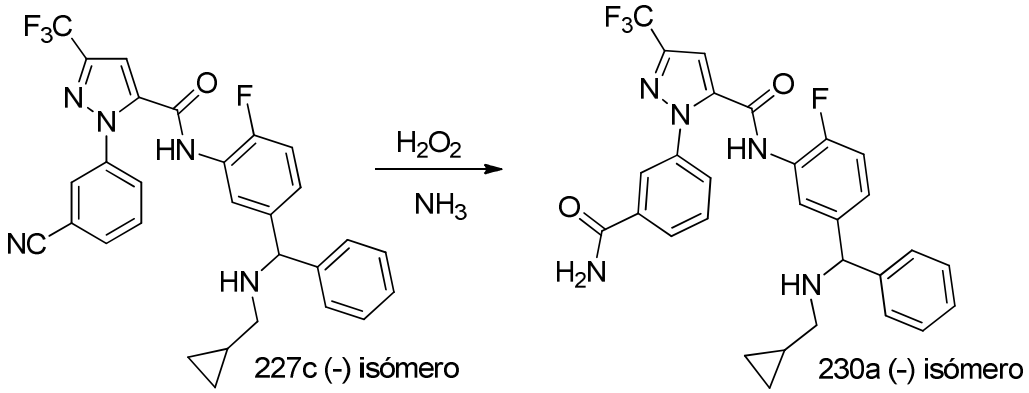
1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229h**) (0,706 g, 65 % de rendimiento) como un jarabe amarillo que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.13 (m, 7H), 4.84 (s, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 1.02 - 0.85 (m, 1H), 0.51 - 0.28 (m, 2H), 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.18; MS (ES+): 509,4.

Etapa 7: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229i**)

El compuesto **229i** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229h**) (0,681 g, 1,339 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **15g** en la Etapa 6 del Esquema 15 para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N5-(5-((ciclopropil-metilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**229i**) (89 mg, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 5H), 7.35 - 7.24 (m, 4H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.27 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.47 - 0.27 (m, 2H), 0.04 (m,

2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.40; MS (ES+) 513.4 (M+1); MS (ES-) 511.5 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 4.17 [0.24, CH_3OH]; análisis calculado para: $C_{29}H_{29}FN_6O_2 \cdot 1.5H_2O$: C, 64.55; H, 5.98; F, 3.52; N, 15.57; encontrado: C, 64.34; H, 5.95; F, 4.40; N, 15.62.

Esquema 230

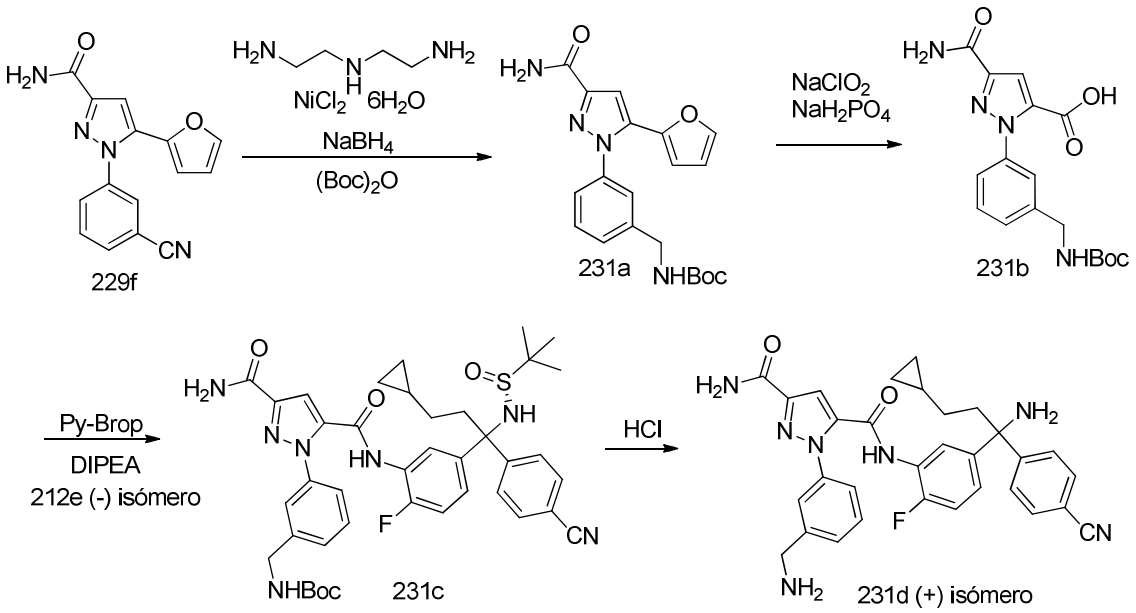


Preparación de (-)-1-(3-carbamoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**230a**)

A una solución agitada de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227c**) (1,067 g, 2,0 mmol) en etanol (50 ml), se agregó hidróxido de amonio (19 ml, 257 mmol), peróxido de hidrógeno (0,700 ml, 7,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de

gel de sílice, que se eluyó con CMA 80 en cloroformo) para obtener (-)-1-(3-carbamoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**230a**) (108 mg, 0,196 mmol, 9,79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 5H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 5H), 4.83 (s, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 0.97 – 0.78 (m, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.07-0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.63 , -123.40; MS (ES+): 552.4 (M + H); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 6.51 (0.215, metanol); análisis calculado para $C_{29}H_{25}F_4N_5O_2$: C, 63.15; H, 4.57; N, 12.70. Encontrado: C, 62.97; H, 4.57; N, 12.72.

Esquema 231



Preparación de (+)-N^5-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**231d**)

Etapa 1 Preparación de *ter*-butil 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (**229f**) en metanol (100 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,322 g, 1,353 mmol) y anhídrido de Boc (3,14 ml, 13,53 mmol), y luego se agregó en porciones borohidruro de sodio (2,56 g, 67,6 mmol) durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (4,38 ml, 40,6 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h más. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 25 % de metanol en cloroformo) para obtener *ter*-butil 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231a**) (1,8 g, 4,71 mmol, 69,6 % de rendimiento) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 2H), 7.49

(dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.50 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 2 Preparación de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazol-5-carboxílico (**231b**)

A una solución de ter-butil 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231a**) (0,65 g, 1,70 mmol), dihidrogenofosfato de sodio obtenidos (1,02 g, 8,50 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml), se agregó una solución de clorito de sodio (1,537 g, 17,00 mmol) en agua (10,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash {24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazol-5-carboxílico (**231b**) (225 mg, 0,624 mmol, 36,7 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.49 (td, *J* = 18.8, 17.7, 8.7 Hz, 3H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz,

2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) 383.3 (M+Na), (ES-) 359.3 (M-1).

Etapa 3 Preparación de *ter*-butil 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231c**)

A una solución de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-carbamoil-1H-pirazol-5-carboxílico (**231b**) (210 mg, 0,582 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,10 ml, 52,9 mmol), se agregaron (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (219 mg, 0,529 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,461 ml, 2,65 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop) (296 mg, 0,635 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener *ter*-butil 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-

dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231c**) (78 mg, 0,103 mmol, 19,49 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.48 – 7.27 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.71 – 2.39 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.35 – 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.98 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.51 (m, 1H), 0.42 – 0.25 (m, 2H), -0.03 – -0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.74; MS (ES+) 778.6 (M+Na)

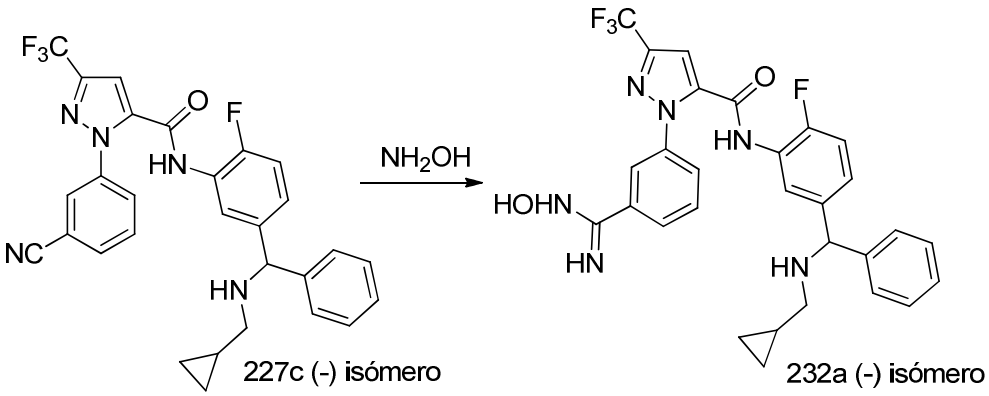
Etapa 4 Preparación de (+)-N^5-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**231d**)

A una solución de *ter*-butil 3-(3-carbamoil-5-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**231c**) (70 mg, 0,093 mmol) en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,077 ml, 0,924 mmol), se agitó durante 1 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) para obtener la base libre de **231d** (50 mg, 0,091 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 7.86 – 7.69 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.40

(dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 3H), 7.27 (ddt, *J* = 15.5, 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (m, 2 H), 1.06 – 0.89 (m, 2H), 0.5-0.6 (m, 1H), 0.44 – 0.28 (m, 2H), -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.86 ; MS (ES-) 550.4, 551.5 (M-1).

A una solución de base libre en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (0,077 ml, 0,924 mmol), se agitó durante 5 min y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (1 ml) y se secó al vacío para obtener (+)-N^5-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxamida (**231d**) (0,046 g, 0,074 mmol, 80 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.48 (s, 3H), 8.48 (s, 3H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.71 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.45 (m, 8H), 7.43 - 7.26 (m, 2H), 4.09 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 1.26 - 0.95 (m, 2H), 0.77 - 0.60 (m, 1H), 0.47 - 0.27 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -120.20; MS (ES+) 552.5 (M+1); (ES-) 550.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+)18.67 [0.225,MeOH].

Esquema 232



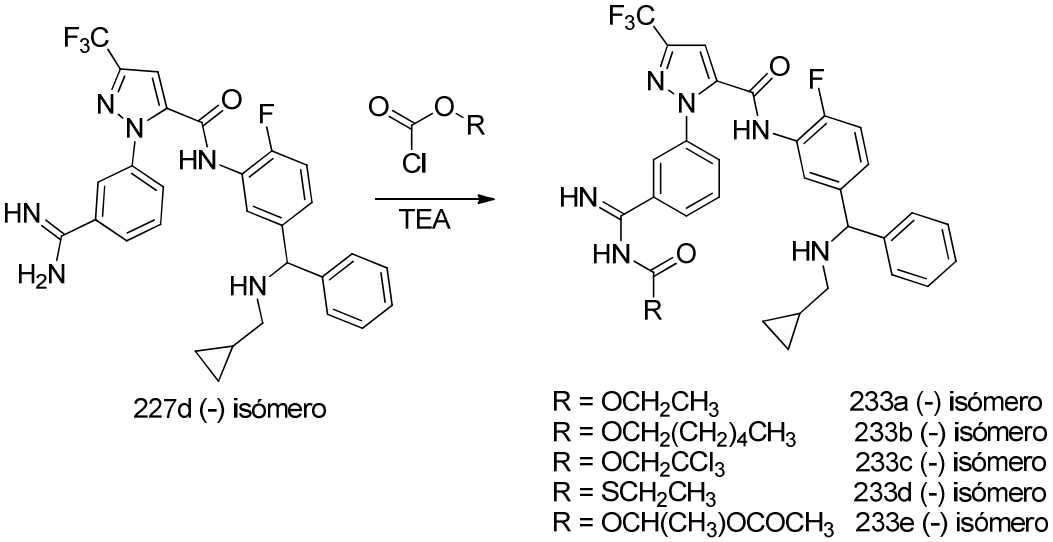
Preparación de (-)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**232a**)

A una solución agitada de (-)-1-(3-cianofenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227c**) (1 g, 1,874 mmol) en etanol (15 ml), se agregó hidroxilamina (1,10 ml, 18,65 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener la base libre del compuesto **232a** (873 mg, 1,1541 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.80 (td, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.41 – 7.13 (m, 7H), 5.93 (s, 2H),

4.83 (s, 1H), 2.32-2.21 (m, 2H), 0.98-0.80 (m, 1H), 0.44 – 0.28 (m, 2H), 0.10 – -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.61 , -123.51; MS (ES+) 567.4 (M+1), 565.3 (M-1).

A una solución de base libre de **232a** (400 mg, 0,71 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl acuoso 4 N (acuosos, 0,71 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**232a**) (427 mg, 89,53 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco;^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 10.14 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 7.94 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 3H), 7.80 – 7.66 (m, 5H), 7.48 – 7.31 (m, 4H), 5.69 – 5.62 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 1H), 0.62 – 0.47 (m, 2H), 0.37 – 0.23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.70 , -120.13; MS (ES-) 565.4 (M-1), 601.3 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.38 (0.52, metanol); análisis calculado para $C_{29}H_{26}F_4N_6O_2.2HCl.2H_2O$: C: 51.56; H: 4.77; N: 12.44; encontrado C: 51.21; H: 4.82; N: 12,00.

Esquema 233



Preparación de (-)-etil (3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**233a**)

A una solución de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (200 mg, 0,363 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se agregaron trietilamina (0,160 ml, 1,148 mmol), carbonocloridato de etilo (0,036 ml, 0,363 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml) y se lavó con agua (60 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El

residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, 12 g, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener la base libre del compuesto **233a** (130 mg, 0,209 mmol, 57,5 %) como un sólido blancuzco. El sólido (55 mg, 0,088 mmol) se disolvió en metanol (8 ml), se agregó HCl acuoso 4 N (0,088 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-etil (3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**233a**) (60 mg, 92,23 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.67 – 10.36 (m, 2H), 10.18 (d, 2H), 8.05 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 4H), 7.48 – 7.31 (m, 4H), 5.68 – 5.62 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 – 1.02 (m, 1H), 0.66 – 0.45 (m, 2H), 0.30 (dt, J = 6.1, 4.4 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.86 , -120.22 ; MS (ES+): 623.5 (M + 1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 13 [0.2, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{32}H_{30}F_4N_6O_3.2HCl.2.25H_2O$: C, 52.22; H, 5.00; Cl, 9.63; N, 11.42; encontrado C: 52.29; H: 4.85 N: 11.66; Cl 9.27.

Preparación de (-)-hexil (3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**233b**).

A una solución de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (150 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se agregó trietilamina (88 mg, 0,87 mmol), y luego una solución de cloroformiato de hexilo (45 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 11 h a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % (acetato de etilo/MeOH (9:1, v/v) en hexanos) para obtener la base libre de **233b** como una base libre. La base libre se disolvió en MeOH, se agregó HCl 3 N en MeOH (5,0 ml), se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener (-)-hexil (3-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**233b**) (126 mg, 59 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.23 (d, J = 23.1 Hz,

2H), 8.05 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.69 (m, 7H), 7.53 – 7.27 (m, 4H), 5.65 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 6H), 0.93 – 0.79 (m, 3H), 0.62 – 0.47 (m, 2H), 0.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 0.00 (s, 2H); MS (ES+) 304.9 (M/2-2H_2O), 340.4 (M/2+1), 679.5 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 7.77 [0.515, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{36}H_{38}F_4N_6O_3$.2HCl.2H_2O: C, 54.89; H, 5.63; Cl, 9.00; N, 10.67; encontrado: C, 54.92; H, 5.51; Cl, 8.80; N, 10.60.

Preparación de (-)-2,2,2-tricloroetil ((3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluoro-fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil)carbamato **(233c)**

A una solución de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)-(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (150 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se agregó trietilamina (88 mg, 0,87 mmol), y luego se agregó una solución de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo (57,6 mg, 0,27 mmol) en acetonitrilo anhidro (3,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 11 h a temperatura ambiente. La preparación, la purificación y la conversión en sal de clorhidrato como se indica en la preparación del compuesto **233b** produjo (-)-2,2,2-tricloroetil ((3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)-(fenil)metil)-2-fluoro-

fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil)carbamato **(233c)** (106 mg, 54 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 una gota de D_2O) δ 8.22 – 7.96 (m, 2H), 7.87 (dq, *J* = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.83 – 7.60 (m, 6H), 7.40 (dt, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 4H), 5.64 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 – 1.02 (m, 1H), 0.67 – 0.41 (m, 2H), 0.37 – 0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.63, -60.65, -120.48; MS (ES+) 727.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 12.63 [0.285, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{32}H_{27}Cl_3F_4N_6O_3.1.8HCl.2H_2O$: C, 46.44; H, 3.99; Cl, 20.56; N, 10.15; encontrado: C, 46.39; H, 4.0; Cl, 20.60; N, 10.16.

Preparación de (-)-*S*-etil ((3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluoro fenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil)carbamotioato **(233d)**

El compuesto **233d** se preparó de (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (220,0 mg, 0,40 mmol) y clorotioformiato de etilo (49,8 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la preparación del compuesto **233b** produjo (-)-*S*-etil ((3-(5-((5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)

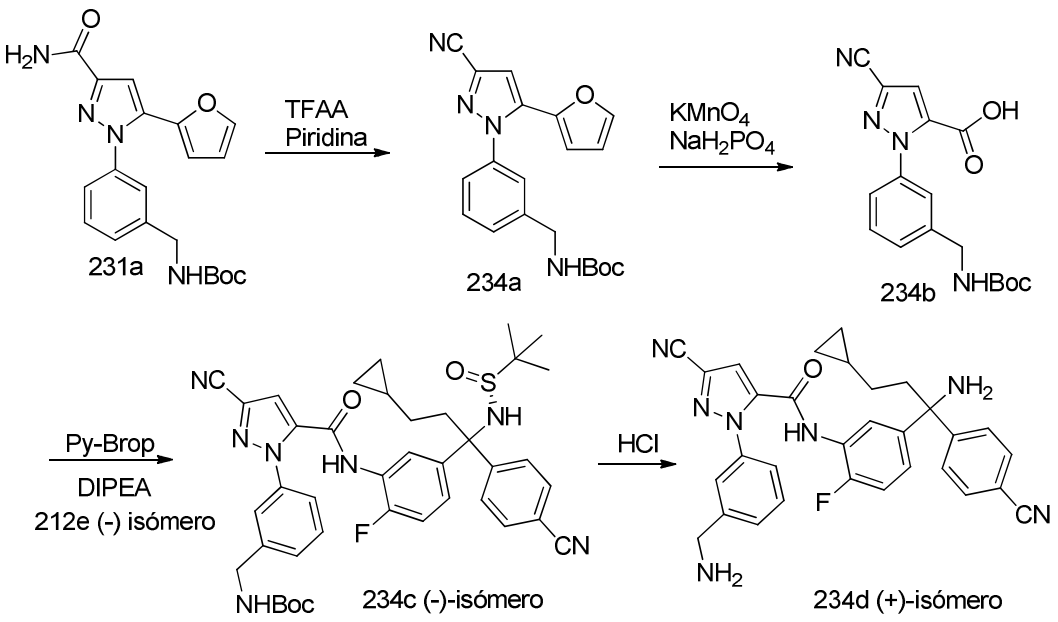
carbamoil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil)carbamotioato **(233d)** (120 mg, 47 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 10.29 (bs, 2H), 8.13 – 7.98 (m, 2H), 7.92 – 7.62 (m, 7H), 7.49 – 7.30 (m, 4H), 5.77 – 5.52 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.77 – 2.59 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 3H), 1.22 – 1.11 (m, 1H), 0.64 – 0.42 (m, 2H), 0.40 – 0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.66, -60.68, -120.13; MS (ES+) 639.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 5.44 [0.515, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{32}H_{30}F_4N_6O_2S.2HCl.2H_2O$: C, 51.41; H, 4.85; Cl, 9.48; N, 11.24; S, 4.29; encontrado: C, 51.33; H, 4.76; Cl, 9.21; N, 11.41; S, 4.15.

Preparación de (-)-1-((3-(5-(5-((-)-(ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil carbamoiloxi)etil acetato (**233e**)

A (-)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**227d**) (245 mg, 0,445 mmol), se agregó NaOH (0,1 N, 5,3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se disolvió en HMPA (10 ml). A la solución se agregó

1-((4-nitrofenoxi)carboniloxi)etil acetato [que se preparó como lo indica Rahmathullah, Syed M. et al en Journal of Medicinal Chemistry, 42(19), 3994-4000; 1999), 240 mg, 0,89 mmol] y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en hexano) para obtener (-)-1-((3-(5-(5-((-)-(ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metil carbamoiloxi)etil acetato (**233e**) (212 mg, 0,311 mmol, 70,0 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.47 - 9.34 (m, 2H), 8.21 - 8.08 (m, 2H), 7.82 - 7.54 (m, 4H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.77 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.43 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.43 - 0.26 (m, 2H), 0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.64, -123.32; MS (ES+) 681.5 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 5.37 [0.335, MeOH].

Esquema 234



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**234d**)

Etapa 1 Preparación de ter-butil 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234a**)

A una solución de ter-butil 3-(3-carbamoil-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato obtenido (**231a**) (200 mg, 0,523 mmol) en THF (4 ml), se agregaron por goteo piridina (0,085 ml, 1,046 mmol), anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,089 ml, 0,628 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (1 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. Al residuo se agregó NaHCO3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 ml). Las capas de cloroformo combinadas se lavaron con

salmuera (30 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexano) para obtener ter-butil 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234a**) (120 mg, 0,329 mg, 63,0%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 6.53 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+): 387.3 (M+Na).

Etapa 2 Preparación de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxílico (**234b**)

El compuesto **234b** se preparó de *ter*-butil 3-(3-ciano-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234a**) (115 mg, 0,316 mmol) como se describe en la Etapa 5 del Esquema 229 para obtener ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxílico (**234b**) (135 mg) como un sólido amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES-) 341.3 (M-1), 683.3 (2M-1).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-

pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234c**)

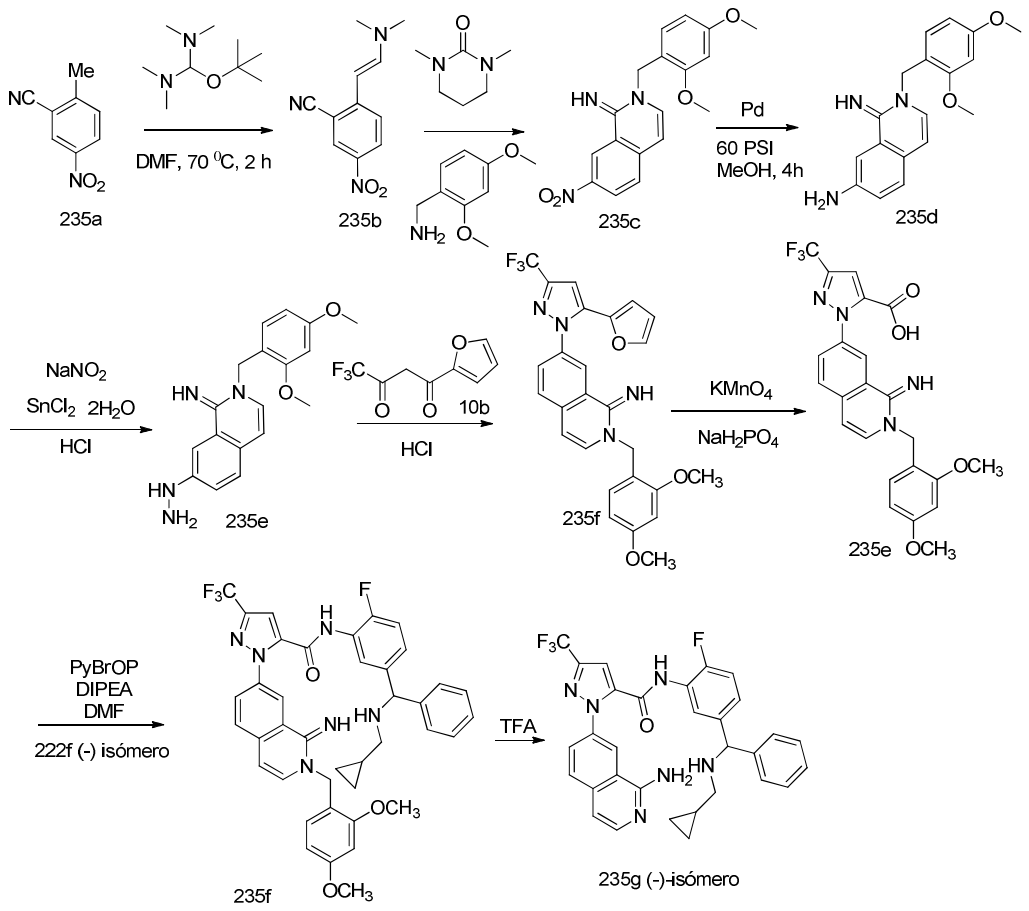
El compuesto **234c** se preparó de ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxílico (**234b**) (0,117 g, 0,341 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (0,103 g, 0,249 mmol) como se describen en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener ter-butil 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234c**) (90 mg, 0,122 mmol, 49,0 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.81 – 7.32 (m, 11H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.18 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.08 – 0.76 (m, 2H), 0.63 (s, 1H), 0.39-0.30 (m, 2H), -0.02 – -0.21 (m, 2H); MS (ES+): 760.6 (M+Na);); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 43.81 [0.105,MeOH].

Etapa 4: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**234d**)

A una solución de *ter*-butil 3-(3-ciano-5-(5-((-)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**234c**) (78 mg, 0,106 mmol) en

etanol (10 ml), se agregó HCl concentrado (0,090 ml, 1,078 mmol), se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, la primera columna se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 3:1), la segunda columna se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para obtener la base libre de **234d** (25 mg, 0,047 mmol, 44,3 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; la base libre (25 mg, 0,047 mmol) se disolvió en etanol (3 ml), se agregó HCl concentrado (acuoso, 0,020 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en 3 ml de agua y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**234d**) (28 mg, 95,69 %), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.33 (s, 3H), 8.31 (s, 3H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 – 7.20 (m, 10H), 4.17-4.07 (m, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.35 – 0.93 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.04- -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.21; MS (ES+): 534.5 (M +1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+)15.85 [0.265, MeOH].

Esquema 235



Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235**)

Etapa 1: Preparación de (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitrobenzonitrilo (**235b**)

Una mezcla de 2-metil-5-nitrobenzonitrilo (**235a**) (5 g, 30,8 mmol) y 1-ter-butoxi-N,N,N',N'-tetrametilmetandiamina (reactivo de Bredereck) (10,19 ml, 49,3 mmol) en DMF seco (10 ml) se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío; el

producto crudo se trituró con 120 ml de hexanos/acetato de etilo (5:1), y se agitó durante 10 min. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos (2 x 75 ml), se secó al vacío para obtener (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitrobenzonitrilo (**235b**) (6,07 g, 91 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (ddd, *J* = 9.2, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H); MS (ES-) 252.1 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitroisoquinolin-1(2H)-imina (**235c**)

Una mezcla de (E)-2-(2-(dimetilamino)vinil)-5-nitrobenzonitrilo (**235b**) (6,01 g, 27,7 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (5,45 ml, 34,6 mmol) en 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (DMPU) (10 ml, 80 mmol) se calentó a 140 °C durante 3 h. El solvente se retiró mediante destilación al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitroisoquinolin-1(2H)-imina (**235c**) (4,26 g, 45 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H),

7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES+) 340.27 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-amina (**235d**)

A una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-nitroisoquinolin-1(2H)-imina (4,18 g, 12,32 mmol) en metanol (50 ml), se agregó paladio (10 % de Pd sobre carbón; 0,787 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 60 psi durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla pequeña de Celite, se enjuagó con metanol (2 x 75 ml) y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-amina (**235d**) (3,786 g, 99 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); MS (ES^+): MS (ES+) 310.3 (M+1).

Etapa 4: Preparación de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-hidrazinilisoquinolin-1(2H)-imina clorhidrato (**235e**)

A una suspensión de 2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-amina (**235d**) (3,21 g, 10,38 mmol) en HCl concentrado (9,51 ml, 114 mmol) a 0 °C, se agregó por goteo una solución de nitrito de sodio (0,716 g, 10,38 mmol) en agua (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, y se agregó a 0 °C una solución de cloruro de estaño(II) dihidrato (7,02 g, 31,1 mmol) en HCl 12 N (6,05 ml, 72,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se colocó en un refrigerador durante la noche. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con salmuera fría, agua fría y hexanos. El sólido se secó en P_2O_5 para obtener 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-hidrazinilisoquinolin-1(2H)-imina clorhidrato (**235e**) como un sólido marrón claro que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 3H, D_2O intercambiable), 9.15 (d, *J* = 29.9 Hz, 3H, D_2O intercambiable), 8.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES+) 325.3 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-imina (**235f**)

A una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-hidrazinilisoquinolin-1(2H)-imina clorhidrato (**235e**) (3,59 g, 11,07 mmol) en etanol (50 ml) y HCl concentrado (2,77 ml, 33,2 mmol), se agregó 4,4,4-trifluoro-1-(furan-2-il)butan-1,3-diona (2,509 g, 12,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con cloroformo (2 x 150 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse para obtener 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-imina (**235f**) (2,582 g, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro ceroso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.32 - 6.19 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.60; MS (ES^+): MS (ES+) 495.3 (M+1).

Etapa 6: Preparación de ácido 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**235e**)

A una suspensión de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-(5-(furan-

2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-imina (**235f**) (15,13 g, 30,6 mmol) en *ter*-BuOH (200 ml) que contenía 5 % de dihidrogenofosfato de sodio acuoso (6,98 g, 58,2 mmol) en agua (140 ml), se agregó lentamente permanganato de potasio sólido (4,84 g, 30,6 mmol) en porciones y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó más permanganato de potasio (4,84 g, 30,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 2-propanol (250 ml), se agitó durante 6 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con 2-propanol y acetona. El exceso de solventes se evaporó, y la capa acuosa se acidificó con $KHSO_4$ 1 M, el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo] para obtener **235e** (1,103 g, 2,335 mmol, 7,63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. El compuesto **235e** se disolvió en cloroformo (50 ml) y se trató con 30 ml de ($KHSO_4$ 1 M), el sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se secó al vacío para obtener ácido 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**235e**) como un

sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.19 - 7.96 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.67; MS (ES^+): MS (ES+) 473.3 (M+1); MS (ES-) 471.3 (M-1); análisis calculado para: $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4.0.5KHSO_4.1.5H_2O$: C, 48.68; H, 4.00; N, 9.87; encontrado: C, 48.96; H, 4.09; N, 9.91.

Etapa 7: Preparación de N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235f**)

El compuesto **235f** se preparó de ácido 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**235e**) (0,269 g, 0,569 mmol) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,185 g, 0,683 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235f**) (0,118 g, 0,163 mmol, 28,6 % de rendimiento) como un sólido amarillo ceroso que se usó como

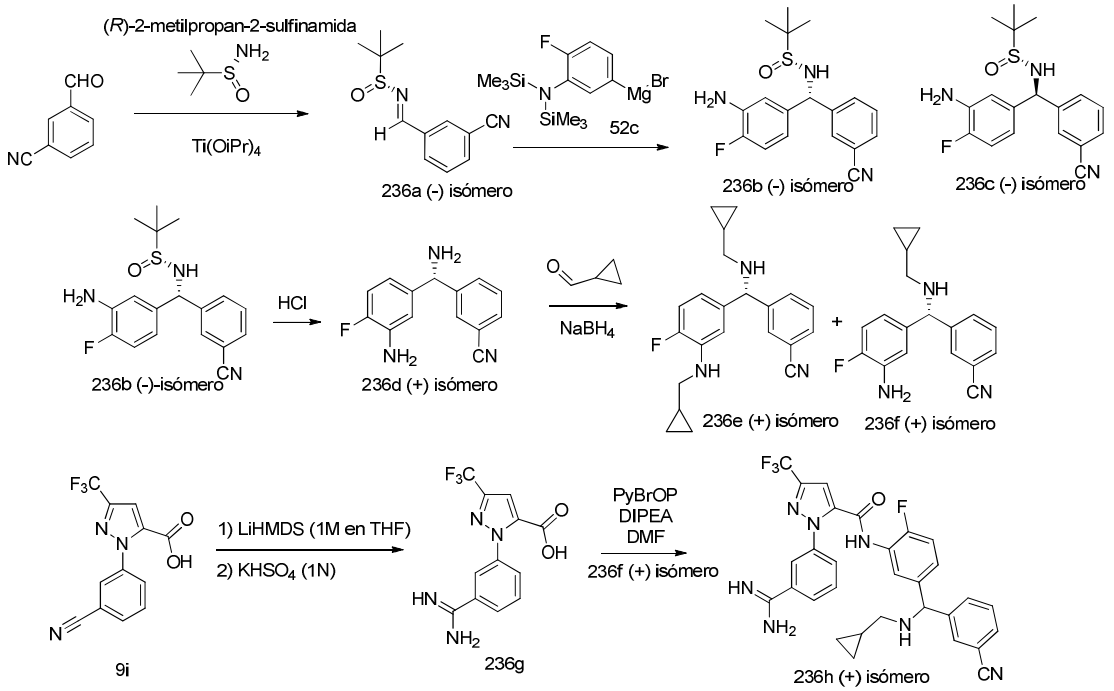
tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 725.5 (M+1), MS (ES-): 723.3 (M-1).

Etapa 8: Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235**)

A una solución de N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235f**) (0,113 g, 0,156 mmol) en anisol (2 ml), se agregó ácido trifluoroacético (0,120 ml, 1,559 mmol) y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se suspendió en agua (50 ml), se basificó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH 8,0 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [primera columna: 12 g de gel de sílice, que se eluyó con CMA80 en cloroformo; segunda columna: 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] para obtener (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**235**) (4 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.02 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 2.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.03 - 0.84 (m, 1H), 0.53 - 0.35 (m, 2H), 0.04 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -64.53, -128.12; MS (ES^+): MS (ES+) 575.4 (M+1); MS (ES-) 573.3 (M-1), 609.3 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.21 [0.095, MeOH].

Esquema 236



Preparación de (+)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**236h**)

Etapa 1: Preparación de (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236a**)

A una solución agitada de 3-formilbenzonitrilo (45,4 g, 347 mmol) en tetrahidrofurano (460 ml), se agregaron (R)-2,4,6-triisopropilbencensulfinamida (35 g, 289 mmol), tetraisopropoxititanio (173 ml, 578 mmol) y se calentó a reflujo durante 10 h. La preparación se realizó como se indica en la Etapa 1 del Esquema 222 para obtener después de la cromatografía en columna (1,5 kg de gel de sílice, que se eluyó con 20 % de acetato de etilo en hexano) (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236a**) (37,4 g, 160 mmol, 55,3 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 1.9, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (dt, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H); MS (ES+) 257.2 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 83.21 [2.55, $CHCl_3$].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236b**) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236c**)

El compuesto **236b** se preparó de (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236a**) (72 g,

307 mmol) y bromuro de 3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (430 ml, 430 mmol) como se describe en la Etapa 2 del Esquema 222 para la preparación de los compuestos **222d** y **222c** para obtener la mezcla de diastereoisómeros **236b** y **236c**. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna flash [4,5 kg de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener;

1. (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236b**) (47,32 g, 45 % de rendimiento) aislada como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.57 (ddd, *J* = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.13 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -136.86; MS (ES^+): MS (ES+) 346.3 (M+1), 368.3 (M+Na); MS (ES-) 725.3 (M+Cl); método de HPLC quiral: columna AD-H; solvente 90:10:1.0 (hexano/isopropanol/TEA), 25 °C, 1,0 ml/min, UV=260 nm; R_t = 26,207 (pico 1 para el compuesto **236b**) >99,99 % de ee; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 52.31 [0.845, MeOH]; análisis calculado para $C_{18}H_{20}FN_3OS$: C, 62.59; H, 5.84; N, 12.16; encontrado: C, 62.44; H, 5.90; N, 11.93.

2. (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236c**) (13,51 g, 13 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.50 (ddd, *J* = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 1.15 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -136.88; MS (ES^+): MS (ES+) 346.3 (M+1), 368.2 (M+Na), MS (ES-) 344.2 (M-1); HPLC: método de HPLC quiral: columna AD-H; solvente 90:10:1.0 (hexano/isopropanol/TEA), 25 °C, 1,0ml/min, UV=260nm; R_t = 26,497 (pico 1 para el compuesto **236b**, 2,5953 %), R_t = 28,253 (pico 2 para el compuesto **236c**, 97,4047 %); 94,8094 % de ee; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 77.82 [1.19, MeOH]; análisis calculado para $C_{18}H_{20}FN_3OS$: C, 62.59; H, 5.84; N, 12.16; S, 9.28. Encontrado: C, 62.58; H, 5.71; N, 12.15; S, 9.20.

Etapa 3: Preparación de (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236d**)

El compuesto (**236d**) se preparó de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**236b**) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 222 como se describe para la preparación del

compuesto **222d** para obtener (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236d**), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.39 – 9.10 (m, 3H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -129.75; MS (ES-) 240.2 (M-1). El sólido anterior se disolvió en agua, se basificó mediante la adición de NaOH (3 N). Se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para obtener la base libre de (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236d**) como un aceite marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 1H NMR (300 MHz, DMSO- DMSO-d_6) δ 7.84 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 7.7, 6.2, 1.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 2.27 (s, 2H);^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138.23; 19F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.59; pureza de HPLC quiral 99,8838 % de ee; MS (ES-) 240.3 (M-1), 276.1 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 27.99 [1.665, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (+)-3-((ciclopropilmetilamino)(3-(ciclopropilmetilamino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236e**) y (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (**236f**)

A una solución agitada de base libre de (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236d**) (8,321 g, 34,5 mmol) en MeOH (20 ml), se agregó ciclopropancarboxaldehído (3,25 ml, 43,1 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. A esto se agregó borohidruro de sodio (2,61 g, 69,0 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para retirar metanol, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener

1. (+)-3-((ciclopropilmetilamino)(3-(ciclopropilmetilamino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (**236e**) (1,087 g, 3,11 mmol, 9,02 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 8.2, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (td, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.40 (m, 4H), 0.26 - 0.17 (m, 2H), 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.04;

MS (ES-) 348.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 17.96 [0.245, MeOH].

2. (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (**236f**) (7,891 g, 26,7 mmol, 77 % de rendimiento) como un jarabe incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (ddd, *J* = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.42 – 0.34 (m, 2H), 0.09 – 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -137.18 ; MS (ES+) 296.3 (M+1), (ES-) 294.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 22.05 [0.88, $CHCl_3$].

Etapa 5: Preparación de ácido 1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**236g**)

A una solución agitada de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (**9i) (**1,0 g, 3,55 mmol) en THF (10 ml), se agregó LiHMDS (14 ml, 1 M en THF) y se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el pH se ajustó a 2~3 usando $KHSO_4$ (solución acuosa 1 N). El solvente orgánico se retiró al vacío, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x

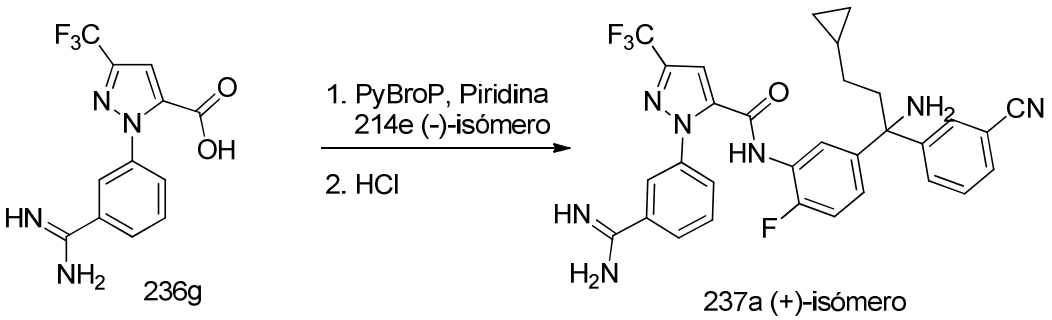
50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo, y luego 0-100 % de cloroformo en CMA 50) para obtener ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**236g**) (250mg, 23 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 – 8.88 (m, 4H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.87 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H); MS (ES+) 299.3 (M+1); 297.3 (M-1).

Etapa 6: Preparación de (+)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**236h**)

A una solución de ácido 1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico clorhidrato (**236g**) (200 mg, 0,671 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 375 mg, 0,805 mmol), piridina (265 mg, 3,35 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (**236f**) (198 mg, 0,671 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción

se inactivó con HCl acuoso (6 N, 20 ml) y se lavó con acetato de etilo (4 x 50 ml). La capa acuosa se basificó a pH 9 usando NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener el compuesto **236h** como una base libre. La base libre se disolvió en dioxano (5 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró y se secó al vacío para obtener la sal de (+)-1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**236h**) (74 mg, 0,129 mmol, 19,17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.43 (s, 2H), 9.51 (s, 2H), 9.31 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.69 (m, 6H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.97 – 5.59 (m, 1H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 1.32 – 1.01 (m, 2H), 0.99 – 0.72 (m, 1H), 0.66 – 0.43 (m, 2H), 0.41 – 0.16 (m, 2H); MS (ES+): MS (ES+) 576.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 2.31 [0.26,MeOH].

Esquema 237



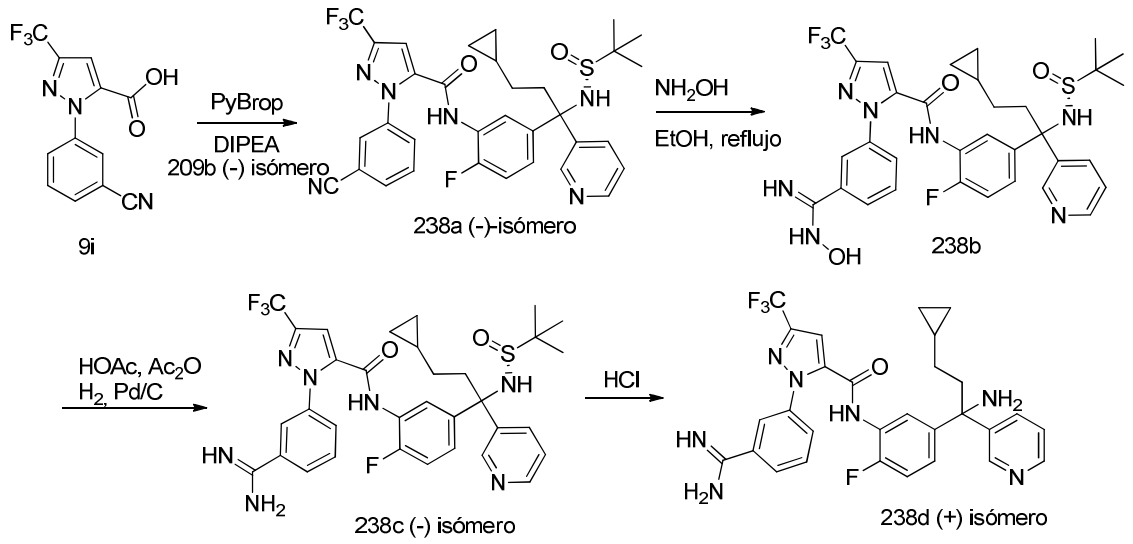
Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**237a**)

A una solución de ácido 1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**236g**) (300 mg, 1,006 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 563 mg, 1,207 mmol), piridina (398 mg, 5,03 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y se agregó ((R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**)

(416 mg, 1,006 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con HCl acuoso (6 N, 20 ml) y se lavó con acetato de etilo (4 x 30 ml). La capa acuosa se basificó a pH 9 usando NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó

con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener la base libre de **237a** como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.64 – 9.38 (m, 2H), 9.22 (s, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 2H), 7.79 – 7.64 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.37 – 7.16 (m, 2H), 2.39 – 2.19 (m, 2H), 1.15 – 0.90 (m, 2H), 0.72 – 0.55 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H), -0.01 – -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.84, -123.70; MS (ES+) 590.5 (M+1); IR (KBr) 2235cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 6.53 (0.245, metanol); la base libre se disolvió en dioxano (5 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 10 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró y se secó al vacío para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida obtenida (**237a**) (60 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.54 (s, 5H), 9.33 (s, 3H), 8.12 – 7.06 (m, 12H), 3.77 – 3.58 (m, 2H), 2.74 – 2.21 (m, 2H), 0.78 – 0.51 (m, 1H), 0.47 – 0.22 (m, 2H), -0.00 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.84, -123.62; MS (ES+) 590.5 (M+1), (ES-) 624.5 (M+Cl); IR (KBr) 2232 cm^{-1}.

Esquema 238



Preparación de 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238a**)

El compuesto **238a** se preparó de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**209b**) (3 g, 7,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener después de la cromatografía en columna flash [80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] 1-(3-

cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238a**) (3,518 g, 69,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 – 8.45 (m, 1H), 8.40 (td, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 2H), 10.58 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.18 (m, 3H), 5.57 (s, 1H), 2.70 – 2.50 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 0.98 – 0.78 (m, 1H), 0.73 – 0.51 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.78, -122.81; MS (ES+) 653.5 (M+1); (ES-) 651.5 (M-1); rotación óptica [α]D = (-) 21.82 [0.55,MeOH].

Etapa 2: Preparación de 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238a**) (490 mg, 0,751 mmol) en etanol (50 ml), se agregó hidroxilamina (124 mg, 3,75 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse.

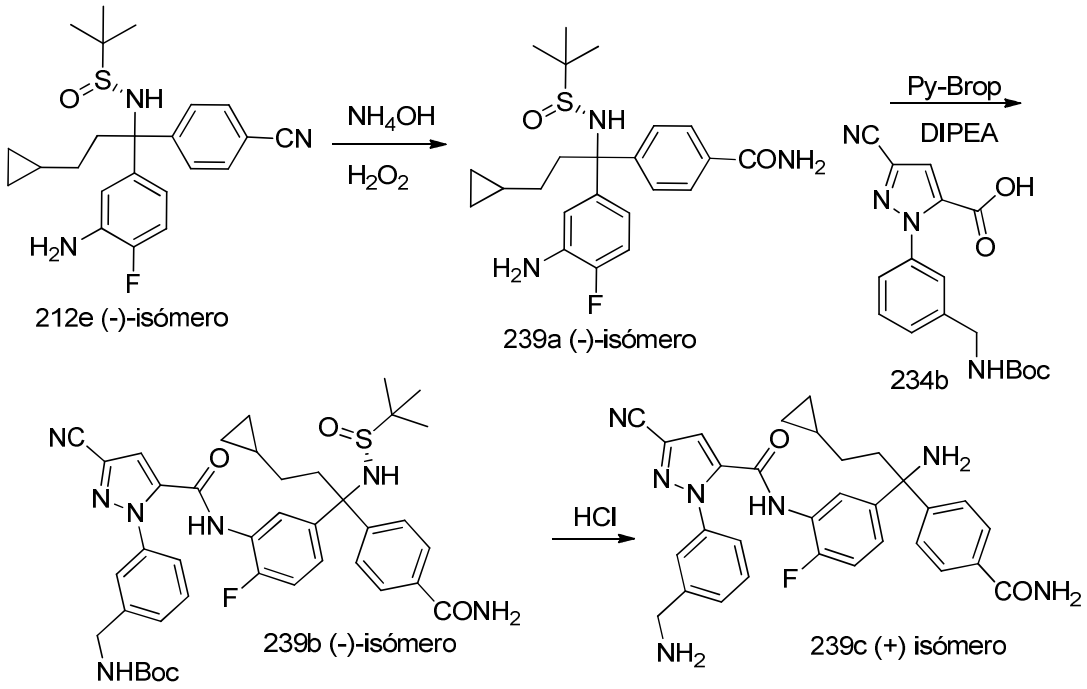
El residuo de N-(5-(3-ciclopropil-1-((-)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238b**) se disolvió en ácido acético (50 ml), y se agregó Ac_2O (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se agregó Pd/C (200 mg) y se hidrogenó a 65 psi durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-100 % CMA80/$CHCl_3$) para obtener 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**) (256 mg, 0,382 mmol, 50,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.78 (s, 4H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 5.55 (s, 1H), 2.76 - 2.54 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.09 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.65, -122.63; MS (ES+) 670.5 (M+1), (ES-) 668.5 (M-1); rotación óptica [α]D = (-) 63.85 [0.26, MeOH].

Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238d**)

A una solución de 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**) (100 mg, 0,149 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó HCl (0,070 ml, 0,280 mmol, 4 N en 1,4-dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó más HCl (4 N en 1,4-dioxano, 0,12 ml), y la agitación continuó hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 0:1)] para obtener la base libre del compuesto **238d** (30 mg, 0,053 mmol, 35,5 %) como un aceite. La base libre (30 mg, 0,053 mmol) se disolvió en metanol (8 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,053 ml) y se concentró al vacío para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238d**) (35 mg, 92,8 %), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 9.58 (s, 3H), 9.52 (s,3H), 9.27 (s, 2H), 8.70-8.60 (m, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 3H), 7.92 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76

(m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.77-0.57 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 2H), 0.08 a -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.50 , -119.76; MS (ES-): 564.5 (M-1); rotación óptica [α]D = (+) 2.22 [0.18, MeOH].

Esquema 239



Preparación de: (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**239c**)

Etapa 1: Preparación de 4-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)benzamida (**239a**)

A una solución de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (1,41 g, 3,41 mmol) en etanol (80 ml), se agregaron NH4OH concentrado (30 ml), peróxido de hidrógeno (1,200 ml, 13,59 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] para

obtener 4-((-)-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)benzamida (**239a**) (335 mg, 22,77 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (ddd, *J* = 8.5, 4.2, 2.3 Hz, 1H), 5.14-4.98 (m, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.97-0.80 (m, 1H), 0.72-0.55 (m, 1H), 0.42-0.29 (m, 2H), 0.07 – -0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.75; MS (ES+): 432.4 (M +1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 77.82 [0.275, MeOH].

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**239b**)

El compuesto **239b** se preparó de 4-((-)-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)benzamida (**239a**) (275 mg, 0,636 mmol) y ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxílico (**234b**) (240 mg, 0,7 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-

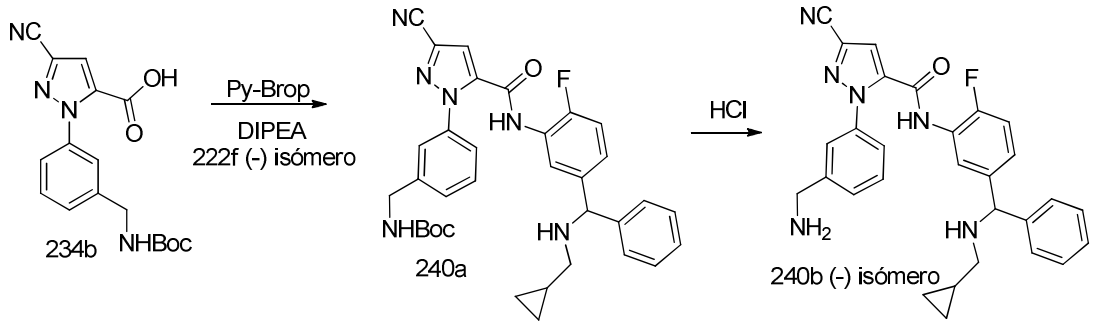
carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**239b**) (188 mg, 39,1 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 3H), 7.61 – 7.14 (m, 11H), 5.39 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (s, 9H),1.18-1.02 (m, 1H), 0.98-0.78 (m, 1H), 0.72-0.55 (m, 1H), 0.40-0.25 (m, 2H), 0.08 a -0.20 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.20; MS (ES+): 756.6(M +1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 62.04 [0.245, MeOH].

Etapa 3: (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**239c**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-ciano-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**239b**) (161 mg, 0,213 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (0,180 ml, 2,162 mmol), se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1) para la primera columna y cloroformo/metanol (1:0 a 3:1) para la segunda columna] para

obtener la base libre de **239c** (50 mg, 33,7 %) como un sólido blanco. La base libre (46 mg, 0,083 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se agregó HCl concentrado (acuoso, 0,035 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en 5 ml de agua y se concentró para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-carbamoilfenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxamida (**239c**) (58 mg, 91,85 %), sal de clorhidrato, como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.25 (s, 3H), 8.36 (s, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 – 7.25 (m, 9H), 4.12 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.20-0.95 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.49 – 0.28 (m, 2H), 0.03- -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -120.45; MS (ES+): 574.5 (M+Na); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 12.5 [0.24, MeOH].

Esquema 240



Preparación de: (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-

pirazol-5-carboxamida (**240b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(3-ciano-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**240a**)

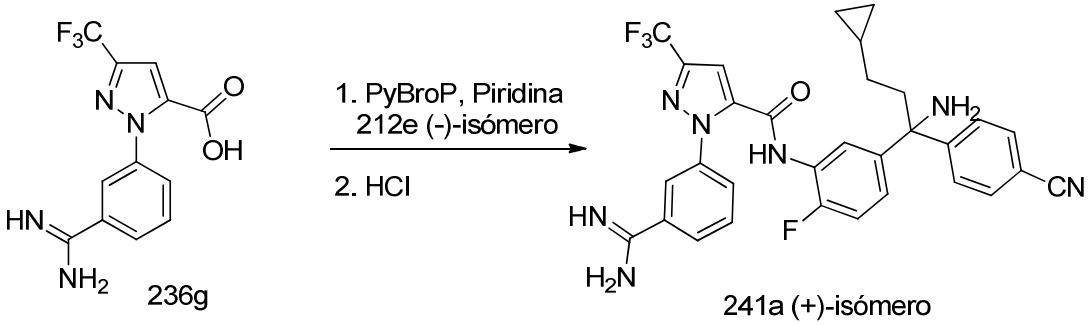
El compuesto **240a** se preparó de (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (147 mg, 0,545 mmol) y ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)-fenil)-3-ciano-1H-pirazol-5-carboxílico (**234b**) (205 mg, 0,6 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] *ter*-butil 3-(3-ciano-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**240a**) (161 mg, 49,6 %) como una goma amarilla. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 12H), 4.83 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.97-0.83 (m, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.08 a -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.61; MS (ES+): 595.5 (M +1).

Etapa 2: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**240b**)

A una solución de ter-butil 3-(3-ciano-5-(5-

((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**240a**) (150 mg, 0,252 mmol) en etanol (15 ml), se agregó HCl concentrado (0,210 ml, 2,52 mmol), se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1) para la primera columna y cloroformo/metanol (1:0 a 9:1) para la segunda columna] para obtener la base libre de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-ciano-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**240b**) (44 mg, 35,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (s, 1H), 7.65 – 7.12 (m,12H), 4.83 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 0.90 (s, 1H), 0.44 – 0.29 (m, 2H), 0.12 – -0.06 (m, 2H); (ES+): 517.5 (M+Na); IR 2244 cm^{-1}; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 7.62 [0.105, CH_3OH].

Esquema 241

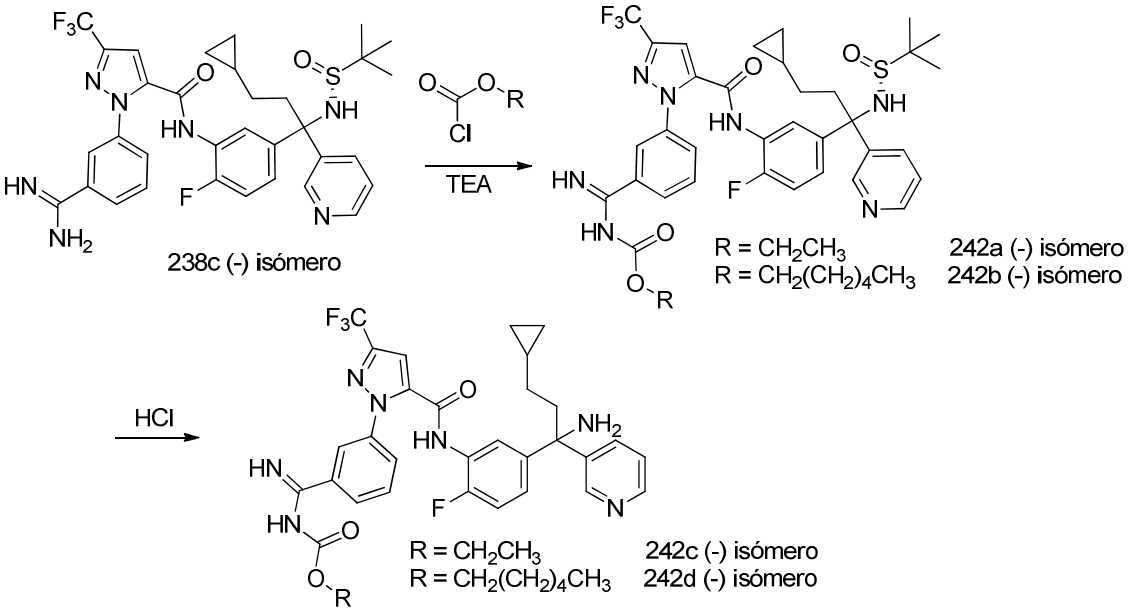


Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**241a**)

El compuesto **241a** se preparó de ácido 1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico clorhidrato (**236g**) (500 mg, 1,677 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (693 mg, 1,677 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 237 para la preparación del compuesto **237a** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) la base libre del compuesto **241a** (235 mg, 0,399 mmol, 23,77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 4H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.81 (m, 8H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 1.42 – 1.19 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 0.70 – 0.46 (m, 2H), 0.19 (m, 2H). La base libre se disolvió en dioxano (5 ml), se

agregó HCl (4 N en dioxano, 0,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró y se secó al vacío para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**241a**), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 9.50 (s, 3H), 9.22 (s, 2H), 8.10 - 7.68 (m, 7H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.33 (s, 2H), 1.20 - 0.94 (m, 2H), 0.71 - 0.57 (m, 1H), 0.36 (d, J = 7.4 Hz, 2H), -0.00 - -0.14 (m, 2H); MS (ES+): 590.5 (M+1); IR (KBr) 2233 cm^{-1}; rotación óptica (+) 14.81 (0.27, metanol).

Esquema 242



Preparación de (-)-etil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato

(**242c**)

Etapa 1: Preparación de etil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242a**)

El compuesto **242a** se preparó de 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**) (109 mg, 0,163 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,016 ml, 0,163 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **233a** en el Esquema 233 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] etil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242a**) (50 mg, 0,067 mmol, 41,4 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.51 – 8.47 (m, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.15 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.53 (m, 5H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.1 Hz,

2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H), 0.97 – 0.81 (m, 1H), 0.70-0.52 (m, 1H), 0.40 – 0.22 (m, 2H), -0.02 a -0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.62 , -122.82; MS (ES+): 742.6 (M+1);); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 68.09 [0.235, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (-)-etil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242c**)

A una solución de etil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242a**) (48 mg, 0,065 mmol) en MeOH (5 ml), se agregó HCl (0,065 ml, 0,259 mmol, 4 N en 1,4-dioxano), se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/CMA80 (1:0 a 2:1)] para obtener la base libre del compuesto **242c** (24 mg, 0,038 mmol) como un jarabe blanco. La base libre se disolvió en metanol (8 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,038 ml) y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-etil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato

(**242c**) (38 mg) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.61 (s, 3H), 8.73 – 8.56 (m, 2H), 8.06 – 7.85 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.05 a -0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71 , -119.86; MS (ES+): 638.5 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 9.78 [0.225, MeOH].

Preparación de (-)-hexil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242d**)

Etapa 1: Preparación de hexil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242b**)

El compuesto **242b** se preparó de 1-(3-carbamimidoilfenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238c**) (80mg, 0,119 mmol) y cloroformiato de hexilo (19,7 mg, 0,119 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **233b** en el Esquema 233 para obtener

después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-60 % de CMA80/$CHCl_3$) hexil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242b**) (88 mg, 92,68 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 3H), 8.33 – 8.15 (m, 1H), 8.16 – 7.88 (m, 2H), 7.86 – 7.62 (m, 2H), 7.20 – 6.99 (m, 2H), 4.24 (td, J = 7.0, 5.1 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.50 – 1.22 (m, 16H), 1.07 – 0.92 (m, 6H), 0.80 – 0.63 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), -0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl3) δ -62.20, -129.62; MS (ES+): MS (ES+) 798.6 (M+1);); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 59.59 [0.245, CH_3OH].

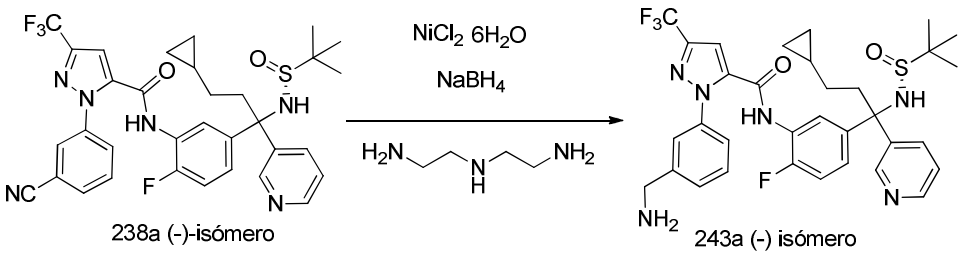
Etapa 2: Preparación de (-)-hexil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242d**)

A una solución de hexil (3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242b**) (70,0 mg, 0,09 mmol) en dioxano anhidro (3,0 ml) a temperatura ambiente, se agregó HCl (0,1 ml, 4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agitó

durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, la primera columna (12 g) se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en $CHCl_3$, la segunda columna (4 g) con 0-40 % de MeOH en cloroformo) para obtener **242b** como una base libre. La base libre se disolvió en MTBE (4 ml), se agregó HCl (HCl 4 N en dioxano, 0,5 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se concentró al vacío y se secó para obtener (-)-hexil (3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**242d**) (45 mg, 74 %) como un sólido blancuzco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.60 (s, 3H), 8.66 (m, 2H), 8.06 – 7.96 (m, 3H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.44 – 1.21 (m, 8H), 1.20 – 1.03 (m, 3H), 0.68 (s, 1H), 0.49 – 0.31 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.63, -119.82; MS (ES+) 694.6 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-)10.0 [0.26, MeOH].

Esquema 243

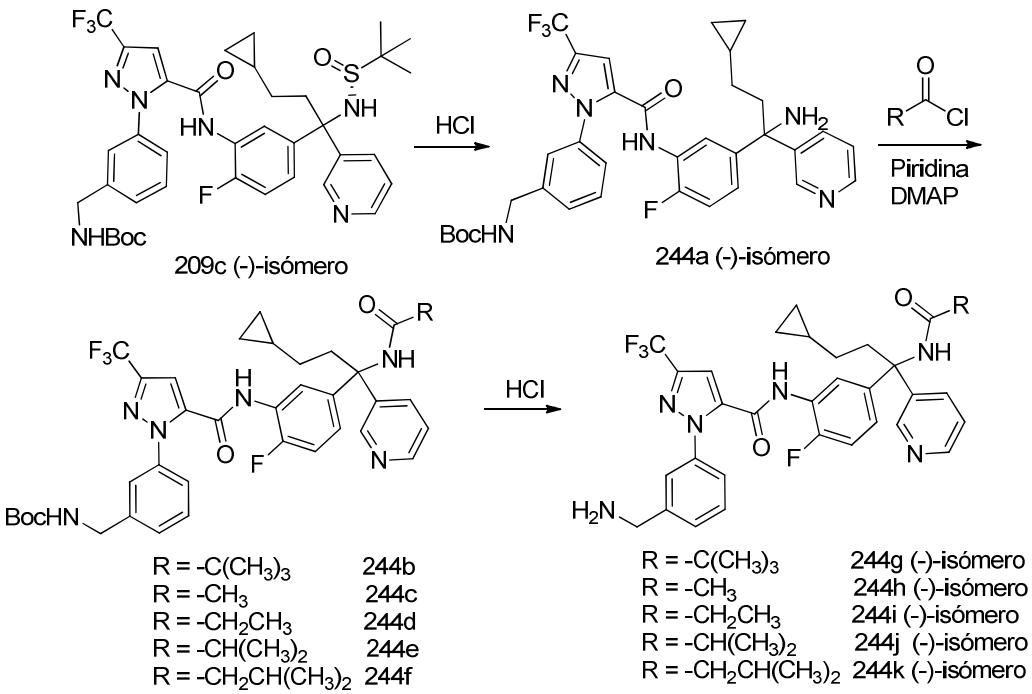


Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**243a**)

El compuesto **243a** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**238a**) (40 mg, 0,061 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **15g** en la Etapa 6 del Esquema 15 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**243a**) (13 mg, 32,3%) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 – 7.18 (m, 9H), 5.57 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.75-2.40 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.98 – 0.79 (m, 1H), 0.70-

0.55 (m, 1H), 0.40-0.28 (m, 2H), 0.02 – -0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.54, -122.96; MS (ES+): 679.7 (M+Na); rotación óptica [α]D = (-) 81.90 [0.105,MeOH].

Esquema 244



Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244g**)

Etapa 1: Preparación de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**209c**) (1,603 g, 2,118 mmol) en metanol (18 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1,60 ml, 6,40 mmol) y se agitó a

0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,10 ml, 7,89 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener (-)-ter-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (658 mg, 47,6 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.46 – 8.38 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.32 (m, 8H), 7.25 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.19 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19 – 1.02 (m, 2H), 0.78 – 0.61 (m, 1H), 0.50 – 0.34 (m, 2H), 0.04 – -0.06 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.60, -123.99; MS (ES+) 653.3 (M+1), (ES-) 651.5 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.45 [0.275, CH_3OH].

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244b**)

A una solución de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (132 mg, 0,202 mmol) en piridina (5 ml), se agregó N,N-dimetilpiridin-4-amina (30,0 mg, 0,246 mmol), cloruro de

pivaloílo (0,030 ml, 0,243 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó más cloruro de pivaloílo (0,060 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se agregó más cloruro de pivaloílo (0,060 ml) y se calentó a 70 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244b**) (29 mg, 19,5 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.16 (m, 12H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70-2.40 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.11 (s, 9H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 2H), -0.05 a -0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.60, -123.86; MS (ES+) 759.7 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244g**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244b**) (26 mg, 0,035 mmol) en etanol (6 ml), se agregó HCl concentrado (0,030 ml, 0,360 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-pivalamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244g**) (24 mg, 0,034 mmol, 96 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.65-8.58 (s, 2H), 8.33 (s, 3H), 8.11 (s, 1H), 7.75 – 7.45 (m, 8H), 7.32 – 7.18 (m, 2H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.70-0.56 (m, 1H), 0.40 – 0.28 (m, 2H), -0.06 a -0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.62 , -123.06; MS (ES+): 637.5 (M +1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.39 [1.55, CH_3OH].

Preparación de (-)-N-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244h**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244c**)

A una solución de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-

ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (170 mg, 0,260 mmol) en piridina (5 ml), se agregaron N,N-dimetilpiridin-4-amina (38,0 mg, 0,311 mmol), anhídrido acético (0,030 ml, 0,313 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se agregó más anhídrido acético (0,060 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se agregó más anhídrido acético (0,060 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con cloroformo/metanol (1:0 a 19:1)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244c**) (53 mg, 29,3 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 – 7.17 (m, 11H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.65-02.40 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.05-0.80 (m, 2H), 0.70-0.50 (m, 1H), 0.40-0.25 (m, 2H), -0.05 a -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.62 , -123.29; MS (ES-): 693.6

(M-1).

Etapa 2: preparación de (-)-N-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244h**)

El compuesto **244h** se preparó de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244c**) (45 mg, 0,065 mmol) y HCl concentrado (0,054 ml, 0,648 mmol) usando el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **244g** en la Etapa 3 del Esquema 244 para obtener (-)-N-(5-(1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244h**) (44 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.70 – 8.62 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (bs, 3H), 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.21 (m, 9H), 4.12 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.11 – 0.77 (m, 2H), 0.70--0.54 (m, 1H), 0.41 – 0.23 (m, 2H), -0.04 a -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63, -122.26; MS (ES+): 595.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.51 [0.265, CH_3OH].

Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-

fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244i**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244d**)

A una solución de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) en piridina anhidra/THF (10 ml, 1:1, v/v), se agregó DMAP (33,0 mg, 0,27 mmol), y luego se agregó cloruro de isobutirilo (142,8 mg, 1,34 mmol, 5,0 eq) en THF anhidro (2,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 11h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-50 % de EtOAc/MeOH (9:1) y hex) para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244d**) (150 mg, 78,47 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.8, 2.2 Hz, 2H), 7.48 – 7.29

(m, 5H), 7.26 – 7.10 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 2.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (m, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 2H), 0.69 – 0.61 (m, 1H), 0.42 – 0.34 (m, 2H), -0.03 – -0.12 (m, 2H); MS (ES+) 709.5 (M+1).

Etapa 2: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244i**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244d**) (150 mg, 0,211 mmol) en etanol (20 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 0,35 ml, 10 eq) y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con $CHCl_3$ en 0-60 % de CMA-80) para obtener la base libre del compuesto **244i** (71 mg) como un sólido blanco. La base libre se disolvió en metanol (5 ml), se agregó HCl (0,2 ml, 4 N en dioxano) a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (2 ml) y dos gotas de acetonitrilo, se liofilizó para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-propionamido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244i**) (72 mg,

84 %), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.80 – 8.66 (bs, 2H), 8.60 (bs, 3H), 8.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 4H), 7.35 – 7.20 (m, 3H), 4.10 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (m, 5H), 0.70 – 0.55 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.77, -122.21; MS (ES+): MS (ES+) 609.5 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 1.57 [0.255, CH_3OH].

Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244j**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244e**)

El compuesto **244e** se preparó de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) y cloruro de isobutirilo (142,8 mg, 1,34 mmol, 5,0 eq) usando el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **244d** en el Esquema 244 para obtener después de la purificación

mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, columna de 12 g, que se eluyó con 0-50 % de EtOAc/MeOH (9:1) y hexano] *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244e**) (150 mg, 76,86 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 723.5 (M+1); (ES-) 721.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244j**)

La base libre del compuesto **244j** se preparó de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244e**) (150 mg, 0,208 mmol) y HCl (4 N en dioxano, 0,35 ml, 10 eq) usando el procedimiento descrito para la preparación de la base libre del compuesto **244i** en el Esquema 244 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con $CHCl_3$ en 0-60 % de CMA-80) la base libre del compuesto **244j** (63mg) como un sólido blanco. La base libre se convirtió en sal de clorhidrato como se describe en la preparación de sal de clorhidrato del compuesto **244i** de su base libre en el Esquema 244 para

obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-isobutiramido-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244j**) (64 mg), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.48 (m, 3H), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.67 – 7.47 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 8H), 0.64 (m, 1 H)), 0.39 – 0.29 (m, 2H), -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.79, -122.69; MS (ES+) 623.5 (M+1); 621.9 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 0.73 [0.055, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{33}H_{34}F_4N_6O_2.3.5HCl.3.5H_2O$: C, 48.73; H, 5.51; Cl, 15.26; N, 10.33; encontrado: C, 48.32; H, 5.79; Cl, 15.29; N, 10.73.

Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244k**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244f**)

El compuesto **244f** se preparó de (-)-*ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-

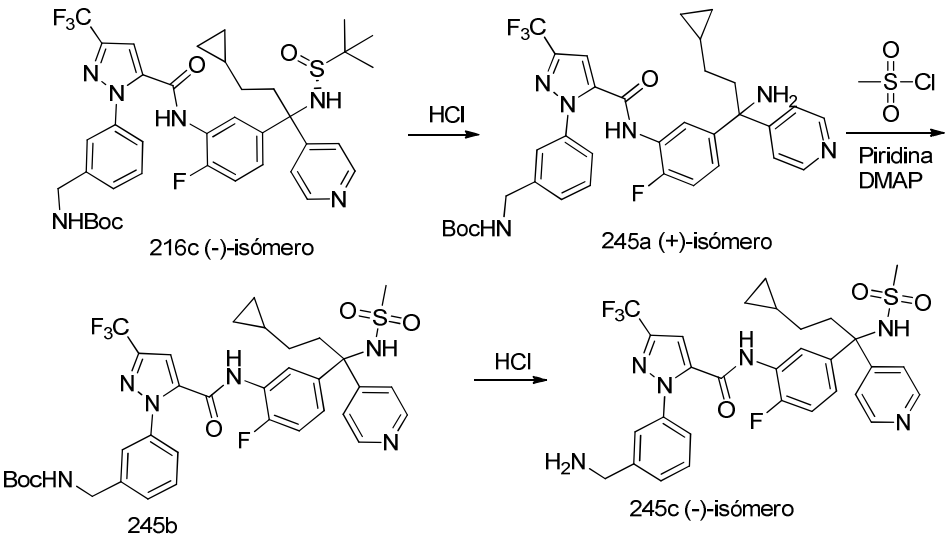
fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244a**) (175 mg, 0,27 mmol) y cloruro de isovalerilo (139 mg, 1,149 mmol) usando el procedimiento descrito para la preparación del compuesto **244d** en el Esquema 244 para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244f**) (190mg); MS (ES+) 737.6 (M+1), (ES-) 735.5 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244k**)

La base libre del compuesto **244k** se preparó de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**244f**) (190 mg) y HCl (4 N en dioxano, 0,35 ml) usando el procedimiento descrito para la preparación de la base libre del compuesto **244i** en el Esquema 244 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con $CHCl_3$ en 0-60 % de CMA-80) (44mg) la base libre de **244k** como un sólido blanco. La base libre se convirtió en sal de clorhidrato como se describió en la preparación de sal de

clorhidrato del compuesto **244i** de su base libre en el Esquema 244 para obtener (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(3-metilbutanamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**244k**) (46 mg, 31 % en 2 etapas), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.73 (s, 1H), 8.72 – 8.62 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (bs, 3H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.73 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.40 – 7.01 (m, 3H), 4.11 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.79 (m, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.44 – 0.28 (m, 2H), -0.05 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -122.48; MS (ES+) 637.6 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 2.61 [0.23, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{34}H_{36}FN_6O_2.2HCl.2.5H_2O$: C, 54.11; H, 5.74; Cl, 9.40; N, 11.14; encontrado: C, 53.98; H, 5.70; Cl, 9.78; N, 11.09.

Esquema 245



216c (-)-isómero

245a (+)-isómero

245b

245c (-)-isómero

Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**245c**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**245a**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**216c**) (893 mg, 1,180 mmol) en MeOH (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó HCl (0,89 ml, 3,56 mmol, 4 N en 1,4-dioxano) y se agitó a alrededor de 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (0,610 ml, 4,38 mmol) a 0 °C y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1), luego cloroformo/CMA80 1:1) para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**245a**) (140 mg, 18,2 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.48 – 8.40 (m, 2H), 7.64 – 7.25 (m, 10H), 7.18 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.15-0.90 (m, 2H), 0.70-0.55 (m, 1H), 0.42 – 0.26 (m, 2H), -0.04 a -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63 , -123.81; MS (ES+): 653.5 (M+1)

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**245b**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**245a**) (126 mg, 0,193 mmol) en piridina (5 ml), se agregaron N,N-dimetilpiridin-4-amina (24,00 mg, 0,196 mmol), cloruro de metansulfonilo (0,018 ml, 0,232 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se agregó más cloruro de metansulfonilo (0,03 ml, 0,03 ml, 0,08 ml, 0,15 ml, 0,15 ml)

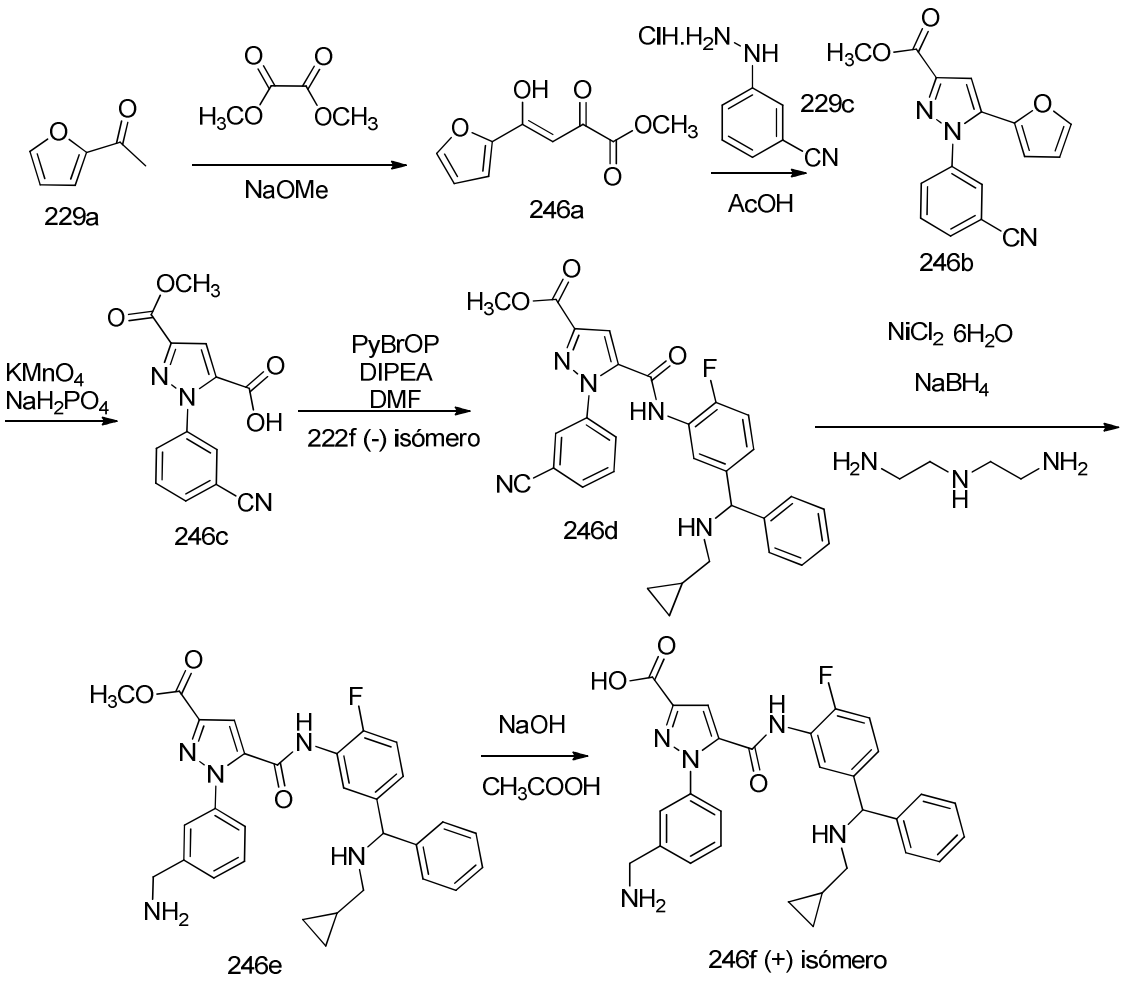
todos los días durante 5 días consecutivos, y el calentamiento continuó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (120 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**245b**) (30 mg, 21,3 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.54 – 8.50 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 – 7.17 (m, 11H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.65-2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.15 – 0.90 (m, 1H), 0.93 – 0.71 (m, 1H), 0.64-0.48 (m, 1H), 0.39 – 0.20 (m, 2H), -0.03 – -0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80 , -121.96; MS (ES+): 753.4 (M+23)

Etapa 3: Preparación de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**245c**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)bencilcarbamato (**245b**) (27 mg, 0,037 mmol) en etanol (6 ml), se agregó HCl concentrado (0,03 ml, 0,366 mmol) y se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**245c**) (23 mg, 88 %), sal de clorhidrato, como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.39 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.77 – 7.45 (m, 8H), 7.33 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76-2.25 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.15-0.95 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.65-0.50 (m, 1H), 0.40-0.25 (m, 2H), -0.01 – -0.20 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -121.16; MS (ES+): 631.4 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 7.62 [0.105, CH_3OH]; análisis calculado para $C_{30}H_{30}F_4N_6O_3S.2HCl.2H_2O$: C, 48.72; H, 4.91; N, 11.36; encontrado: C, 48.61; H, 4.91; N, 10.99.

Esquema 246



Preparación de ácido (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**246f**)

Etapa 1: Preparación de metil 4-(furan-2-il)-4-hidroxi-2-oxobut-3-enoato (**246a**)

A una solución de 1-(furan-2-il)etanona (**229a**) (13,76 g, 125 mmol) y oxalato de dimetilo (14,76 g, 125 mmol) en THF (500 ml), se agregó por goteo metóxido de sodio (25 % en metanol, 29,7 g, 137 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido obtenido se

recolectó mediante filtración, se lavó con éter para obtener metil 4-(furan-2-il)-4-hidroxi-2-oxobut-3-enoato (**246a**) (11,7 g, 59,6 mmol, 47,7 % de rendimiento) como un sólido marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H).

Etapa 2: Preparación de metil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246b**)

A metil 4-(furan-2-il)-4-hidroxi-2-oxobut-3-enoato (**246a**) (4 g, 20,39 mmol) y 3-hidrazinilbenzonitrilo clorhidrato (**229c**) (2,94 g, 17,33 mmol), se agregó AcOH (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (300 g de gel de sílice, que se eluyó con 25 % de acetato de etilo en hexano) para obtener metil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246b**) como como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); MS (ES+) 294.2 (M+1), 316.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**246c**)

El compuesto **246c** se preparó mediante oxidación de metil 1-(3-cianofenil)-5-(furan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246b**) (2 g, 6,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 229 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) ácido 1-(3-cianofenil)-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**246c**) (0,753 g, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.94 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ES^+): MS (ES+) 272.2 (M+1), 294.2 (M+Na), 565.3 (2M+Na); MS (ES-) 270.2 (M-1), 541.3 (2M-1).

Etapa 4: Preparación de metil 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246d**)

El compuesto **246d** se preparó de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**246c**) (0,706 g, 2,60 mmol) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil) metil)-2-fluoroanilina (**222f**) (0,844 g, 3,12 mmol) como se describe en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener metil 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246d**) que se usó como tal sin purificación en la siguiente etapa; MS (ES+) 524.4 (M+1); MS (ES-) 522.5 (M-1).

Etapa 5: Preparación de metil 1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246e**)

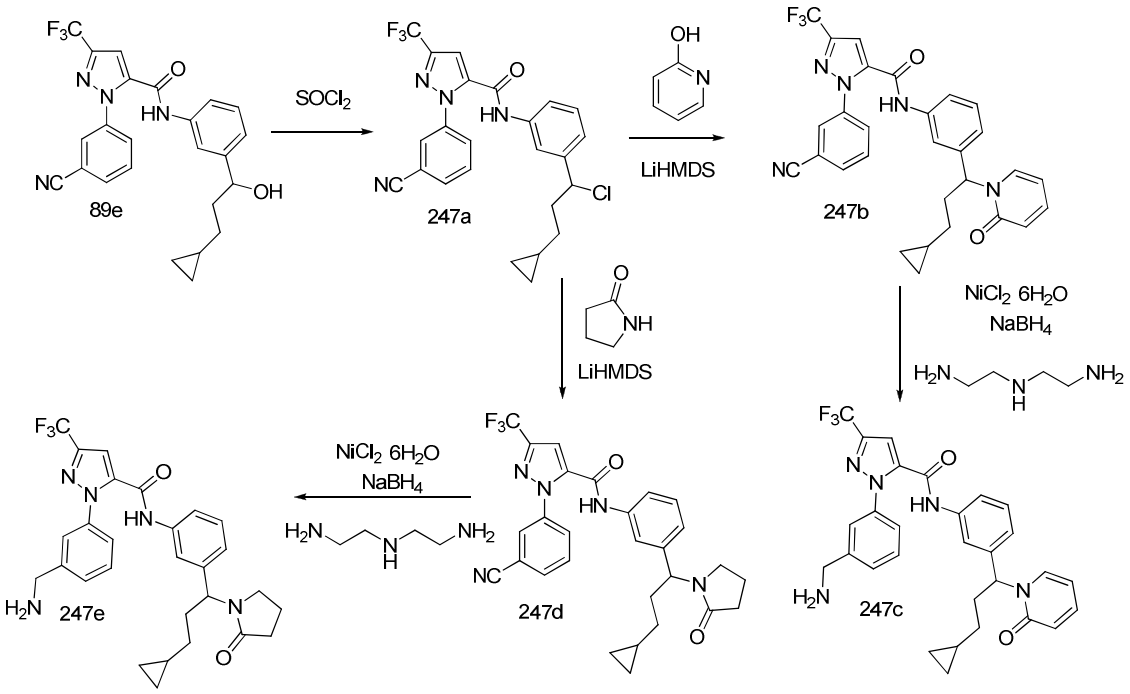
El compuesto **246e** se preparó de metil 1-(3-cianofenil)-5-(5-((ciclopropilmetil lamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246d**) (1,66 g, 3,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **15g** en la Etapa 6 del Esquema 15 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) metil 1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246e**) (0,126 g, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES^+): MS (ES+) 528.4 (M+1); MS (ES-) 526.5 (M-1).

Etapa 6: Preparación de ácido (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**246f**)

A una solución de metil 1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil) metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**246e**) (0,119 g, 0,226 mmol) en metanol (2,4 ml) y THF (2,4 ml) a temperatura ambiente, se agregó hidróxido de sodio acuoso

(2,256 ml, 2,256 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (0,155 ml, 2,71 mmol), se agitó durante 10 min y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía en columna flash [25 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo, segunda columna: 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] para obtener ácido (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-5-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**246f**) (19 mg, 16 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.13 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.09 (m, 12H), 4.81 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.90 (dq, *J* = 13.0, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), 0.03 (dt, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.25; MS (ES^+): MS (ES+) 514.4 (M+1); MS (ES-) 512.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 2.86 [0.07, MeOH].

Esquema 247



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247c**)

Etapa 1: Preparación de N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247a**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**89e**) (200 mg, 0,440 mmol) en diclorometano (12 ml) a 0 °C, se agregó dicloruro sulfuroso (0,070 ml, 0,946 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247a**) que se usó

como tal son purificación adicional.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247b**)

A una solución de piridin-2-ol (216 mg, 2,200 mmol) en THF (5 ml), se agregó bis(dimetilsilil)amida de litio (2,20 ml, 2,200 mmol, 1 M en THF), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. A esto se agregó una solución de N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247a**) en DMF (10 ml) y se calentó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247b**) (49 mg, 21 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 4H), 7.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.44 – 6.38 (m, 1H), 6.23 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz,

1H), 6.13 – 6.05 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.29 – 0.92 (m, 2H), 0.80 – 0.61 (m, 1H), 0.42 – 0.26 (m, 2H), 0.06 – -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.76; MS (ES+): 532.5 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247c**)

El compuesto **247c** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247b**) (44 mg, 0,083 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 6 del Esquema 89 para el compuesto **89f** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247c**) (25 mg, 56,4 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.67 – 7.54 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 5H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 6.43 – 6.37 (m, 1H), 6.27 – 6.20 (m, 1H), 6.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.27 – 0.93 (m, 2H), 0.77-0.60 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), -0.05 a -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.51; MS (ES+) 536.5 (M+1).

La base libre del compuesto **247c** (18 mg, 0,034 mmol) se disolvió en metanol (1 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,034 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (0,5 ml), luego se liofilizó para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247c**) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 7.71 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.65 – 7.51 (m, 5H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 6.23 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.09 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.60; MS (ES+) 536.5 (M+1), (ES-) 534.5 (M-1), 570.5 (M+Cl).

Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247e**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247d**)

El compuesto **247d** se preparó de N-(3-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)fenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247a**) (0,44 mmol) y

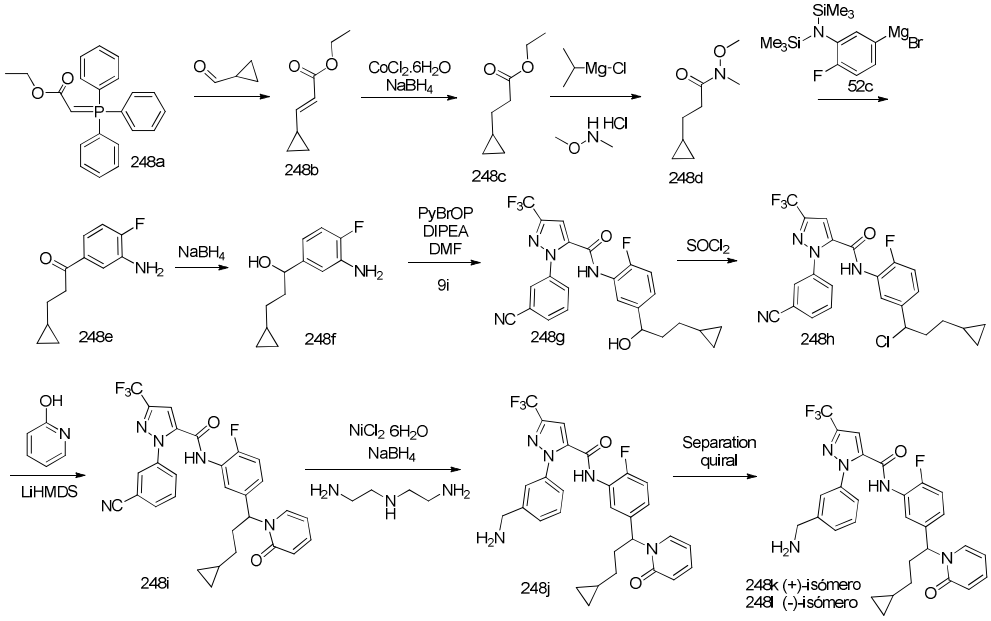
pirrolidin-2-ona (0,169 ml, 2,200 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para el compuesto **247b** en la Etapa 2 anterior de este esquema para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] . Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247d**) (11 mg, 4,8 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.18 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.39 – 2.16 (m, 2H), 2.07 – 1.70 (m, 6H), 1.24 – 0.98 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.51 – 0.24 (m, 2H), 0.12 – -0.15 (m, 2H); MS 522.4 (M+1), 544.5 (M+Na); (ES-) 520.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247e**)

El compuesto **247e** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247d**) (10 mg, 0,019 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 6 del Esquema 89 para el compuesto **89f** para obtener

después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(3-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**247e**) (3 mg) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.55 – 7.35 (m, 6H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 5.24 – 5.13 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.09 – 1.84 (m, 2H), 1.26 – 1.05 (m, 3H), 0.86 (m, 1H), 0.80 – 0.65 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.06 – -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64.55; MS (ES+) 526.4 (M+1).

Esquema 248



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248j**)

Etapa 1: Preparación de (E)-etil 3-ciclopropilacrilato (**248b**)

A una solución de 1-(trifenilfosforaniliden)pentan-2-ona (**248a**) (994 g, 2853 mmol) en diclorometano (3000 ml), se agregó ciclopropancarbaldehído (200 g, 2853 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a 1/3 de volumen diluido con hexano (1000 ml) y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (3000 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido obtenido de óxido de trifenilfosfina se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró para obtener (E)-etil 3-ciclopropilacrilato (**248b**) (410 g, 2925 mmol, 103 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.38 (dd, J = 15.4, 10.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (dtt, J = 10.2, 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.19 (td, J = 7.1, 1.0 Hz, 3H), 0.98 – 0.82 (m, 2H), 0.75 – 0.62 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de etil 3-ciclopropilpropanoato (**248c**)

A una solución de (E)-etil 3-ciclopropilacrilato (**248b**) (290 g, 2069 mmol) en metanol (2000 ml), enfriada hasta 5 °C, se agregó cloruro de cobalto(II) hexahidrato (24,61 g, 103 mmol), y luego se agregó por goteo una solución de tetrahidroborato de sodio (157 g, 4138 mmol) en DMF (500 ml)

a una velocidad tal que la temperatura interna no podía exceder los 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 5 °C, se vertió en agua (5000 ml) y se agitó durante 15 min. La solución negra suspendida resultante se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano (3 x 800 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 600 ml). Las capas de diclorometano se combinaron, se lavaron con agua (2 x 1500 ml), salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío con una temperatura de baño por debajo de 40 °C para obtener etil 3-ciclopropilpropanoato (**248c**) (260 g, 88 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.75 – 0.59 (m, 1H), 0.40 – 0.31 (m, 2H), 0.06 – -0.06 (m, 2H).

Etapa 3: Preparación de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**248d**)

A una solución de etil 3-ciclopropilpropanoato (**248c**) (260 g, 1828 mmol) en THF (2000 ml), enfriada hasta -10 °C, se agregó N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (268 g, 2743 mmol), y luego se agregó por goteo cloruro de isopropilmagnesio (2743 ml, 5485 mmol, 2 M en THF). La mezcla se agitó a -10 °C durante 2 h, se inactivó con solución

saturada de NH_4Cl (4000 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La capa de THF se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**248d**) (240 g, 1527 mmol, 83 % de rendimiento) como un líquido naranja; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.66 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.42 – 0.31 (m, 2H), 0.08 – -0.09 (m, 2H).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**)

A una solución de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (**248d**) (240 g, 1527 mmol) en THF (2000 ml), enfriada hasta 5 °C, se agregó por goteo una solución recién preparada de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio (**52c**) (1908 ml, 1527 mmol, 1 M en THF), manteniendo la temperatura interna a alrededor de 5 °C durante la adición. La reacción se agitó a 5 °C durante 2 h, se inactivó con HCl 3 N (1000 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se basificó con $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **248e** crudo. El material

crudo se disolvió en isopropanol (150 ml) y se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con isopropanol y se secó para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**) (90 g, 28,46 %, primer cultivo) como un sólido blanco. El filtrado se concentró, se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 h, y el sólido obtenido se recolectó mediante filtración para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**) (50 g, 15,81 %, segundo cultivo) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.1, 8.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.82 – 0.65 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 2H), 0.10 – -0.02 (m, 2H); MS (ES+) 208.2 (M+1), (ES-) 206.2 (M-1); 19F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128.24;

Etapa 5: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**248f**)

A una solución de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**) (13,63 g, 65,8 mmol) en THF (150 ml) y metanol (300 ml) a 0 °C, se agregó borohidruro de sodio (5,08 g, 132 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato

de etilo (800 ml), se neutralizó con ácido acético, se lavó con agua (2 x 300 ml), salmuera (300 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] para obtener 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**248f**) (11,47 g, 53,8 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.86 (dd, J = 11.5, 8.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.42 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.98 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 2H), 1.26 – 1.01 (m, 2H), 0.73 – 0.54 (m, 1H), 0.45 – 0.24 (m, 2H), 0.02 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138.16; MS (ES+) 210.1 (M+1); (ES-) 208.1 (M-1).

Etapa 6: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248g**)

A una solución de ácido 1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**9i**) (2,419 g, 8,60 mmol) en DMF (40 ml), se agregaron 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**248f**) (1,5 g, 7,17 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,50 ml, 43,1 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP, 4,02 g, 8,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248g**) (2,22 g, 66 %) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 5.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.72 – 0.54 (m, 1H), 0.41 – 0.28 (m, 2H), -0.02 – -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.94, -124.07; MS (ES-) 471.5 (M-1).

Etapa 7: N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248h**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248g**) (645 mg, 1,365 mmol) en

diclorometano (36 ml) a 0°C, se agregó dicloruro sulfuroso (0,220 ml, 2,98 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248h**) que se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 8: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248i**)

A una solución de piridin-2-ol (669 mg, 6,83 mmol) en THF (15 ml), se agregó bis(dimetilsilil)amida de litio (6,90 ml, 6,90 mmol, 1 M en THF), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. A esto se agregó una solución de N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248h**) (1,365 mmol) en DMF (10 ml) y se calentó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

carboxamida (**248i**) (81 mg, 0,147 mmol, 10,8 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 6.42–6.37 (m, 1H), 6.24 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.32 – 0.92 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.43-0.30 (m, 2H), -0.05 a -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -60.95, -121.40; MS (ES+) 550.3 (M+1), 572.3 (M+Na), 548.3 (M-1).

Etapa 9: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248j**)

El compuesto **248j** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248i**) (45 mg, 0,082 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 6 del Esquema 89 para el compuesto **89f** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] la base libre de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248j**) (28 mg, 0,051 mmol, 61,8 %) como una goma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 – 7.66 (m, 1H),

7.54 (d, *J* = 18.6 Hz, 3H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.43 – 6.35 (m, 1H), 6.23 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.31 – 2.07 (m, 2H), 1.21 – 0.90 (m, 2H), 0.77 – 0.59 (m, 1H), 0.44 – 0.22 (m, 2H), 0.10 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.72, -121.87.

La base libre se disolvió en metanol (5 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,050 ml) y se concentró al vacío para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248j**) (29 mg, 89 %) clorhidrato como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.80 – 7.26 (m, 10H), 6.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 1.25-0.95 (m, 2H), 0.80-0.65 (m, 1H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.13 – -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.63 , -121.38; MS (ES+): 554.4 (M+1).

Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248k**), (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248l**)

1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica (**248j**)

(350 mg) se separó mediante el método de SFC preparativa. columna: 2,1 x 25 cm ChiralPak AD-H de Chiral Technologies; cosolvente de CO_2 (solvente B) isopropanol con 1 % de isopropilamina; método isocrático: 25 % de cosolvente a 80 g/min; presión de sistema 100 bar; temperatura de columna 40 ^{o}C; diluyente de muestra metanol, para obtener:

1. pico 1 correspondiente a (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248l**) (91,4 mg, >99,99 % de ee) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.52 (ddd, J = 9.1, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 6.35 (td, J = 6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.35 – 2.13 (m, 2H), 1.36 – 0.97 (m, 2H), 0.79 – 0.62 (m, 1H), 0.49 – 0.31 (m, 2H), 0.01 – -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64.56, -126.36; MS (ES+) 554.3 (M+1); (ES-) 552.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-)138.95 (MeOH, 0.535). La base libre del compuesto (**248l**) (87 mg, 0,157 mmol) se disolvió en metanol (10

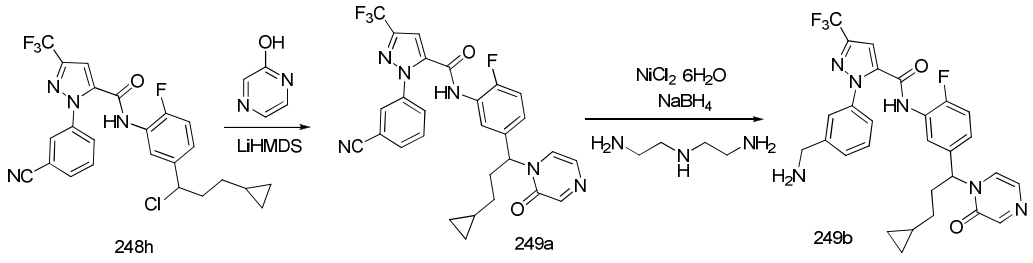
ml), se filtró, se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,16 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se liofilizó para obtener la sal de HCl (59 mg) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 8.30 (s, 3H, D_2O intercambiable), 7.77 – 7.65 (m, 3H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), -0.01 – -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.83 , -121.63; MS (ES+): MS (ES+) 554.3 (M+1); MS (ES-) 588.3 (M+Cl); pureza quiral >99,99 % de ee;

2. pico 2 correspondiente a (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248k**) (89,4 mg, 98,2 % de ee); ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.75 (s, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 – 7.23 (m, 6H), 7.17 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.57 – 6.48 (m, 1H), 6.39 – 6.30 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.43 – 2.15 (m, 2H), 1.35 – 1.16 (m, 1H), 1.14 – 0.99 (m, 1H), 0.96 – 0.65 (m, 1H), 0.47 – 0.26 (m, 2H), -0.04 – -0.09 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, MeOD) δ -64.57, -126.35; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 144.61 (MeOH, 0.52); la base libre del compuesto (**248k**) (82 mg,

0,148 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se filtró, se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,16 ml) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y se liofilizó para obtener la sal de HCl (65 mg) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 7.75 – 7.66 (m, 3H), 7.64 – 7.48 (m, 4H), 7.41 – 7.25 (m, 3H), 6.39 (dd, *J* = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 6.24 (td, *J* = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 1.25 – 0.91 (m, 2H), 0.77 – 0.59 (m, 1H), 0.46 – 0.28 (m, 2H), 0.05 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.82, -121.62; pureza quiral 98,87 % de ee

El siguiente método analítico se usó para verificar la pureza quiral de los compuestos **248k** y **243l;** columna: ChiraCel AD-H 250 mm/ 5 µm 4,6 mm; sistema de solventes: 80:20 hexano/etanol con 0,1 de TEA; velocidad de flujo: 1,0 ml/ ml; temperatura de columna: 25 °C; volumen de inyección: 5 µl; detección UV: 260 nm.

Esquema 249



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249a**)

A una solución de pirazin-2-ol (431 mg, 4,40 mmol) en THF (10 ml), se agregó LiHMDS (4,40 ml, 4,40 mmol, 1 M en THF), se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se concentró al vacío hasta secarse. A esto se agregó una solución de N-(5-(1-cloro-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**248h**) (0,88 mmol) en DMF (18 ml) y se calentó a 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó en MgSO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249a**) (141 mg, 0,256 mmol, 29,1 %) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 –

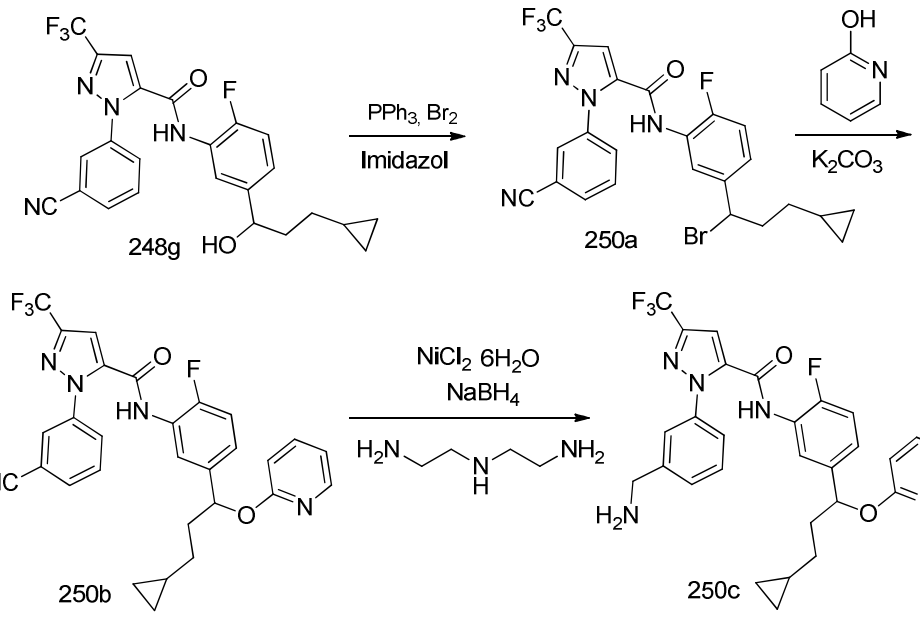
7.97 (m, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 3H), 5.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 2H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.44 – 0.25 (m, 2H), 0.05 – -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -120.66; MS (ES+) 551.4 (M+1); 573.4 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249b**)

El compuesto **249b** se preparó de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249a**) (124 mg, 0,225 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 6 del Esquema 89 para el compuesto **89f** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó con cloroformo/metanol (1:0 a 9:1)] la base libre del compuesto **248j** (20 mg, 0,036 mmol, 16,01 %) como un sólido marrón. La base libre se disolvió en metanol (5 ml), se agregó HCl 4 N (acuoso, 0,050 ml) y se concentró al vacío para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**249a**) (21 mg, 92,19 %) clorhidrato como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.41 (s, 3H), 8.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 4.5, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 4H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 5.88 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 1.21 – 0.96 (m, 2H), 0.78 – 0.60 (m, 1H), 0.45 – 0.27 (m, 2H), 0.02 – -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.84, -121.00; MS (ES+) 555.4 (M+1), (ES-) 553.4 (M-1).

Esquema 250



Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**)

Etapa 1: Preparación de N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-

5-carboxamida (**250a**)

A una solución de trifenilfosfina (0,833 g, 3,18 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C, se agregó bromo (0,131 ml, 2,54 mmol) durante un período de 2 min. A la reacción a 0 °C se agregó por goteo una solución previamente mezclada de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (0,6 g, 1,270 mmol) e imidazol (0,216 g, 3,18 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 1 h y se diluyó con diclorometano (100 ml). La solución se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo en hexanos (20 a 30 %) para obtener N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250a**) (680 mg, 1,270 mmol, 100 % de rendimiento) como un semisólido incoloro.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.09 (m, 2H), 1.37 – 1.20 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.03 – -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97 , -119.88, -122.84.

Etapa 2: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**)

A una solución de piridin-2-ol (604 mg, 6,35 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se agregó carbonato de potasio (913 mg, 6,60 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de N-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250a**) (680 mg, 1,27 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y se calentó a 70 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con una mezcla de acetato de etilo y metanol (9:1) en hexanos (0 a 60 %)] para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**) (151 mg, 0,275 mmol, 21,64 % de rendimiento) como un jarabe; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (ddd, J = 5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

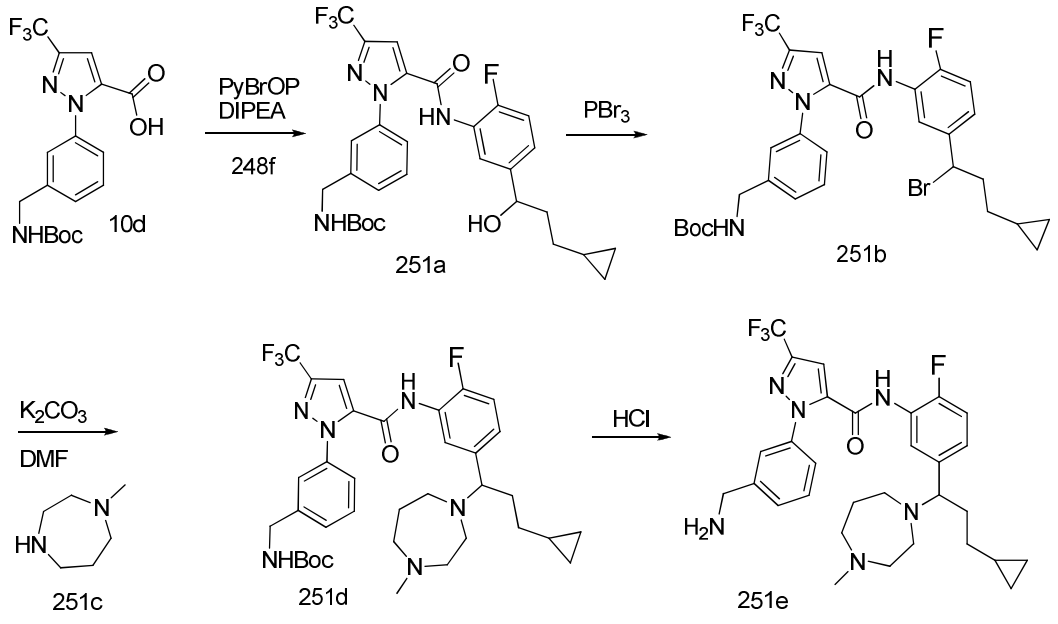
7.78 – 7.69 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.18 (m, 2H), 6.91 (ddd, *J* = 7.1, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 0.66 (s, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.01 – -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.94 , -120.42 – -124.83.

Etapa 3: Preparación de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**)

A una solución de 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**) (145 mg, 0,264 mmol) en metanol (5 ml), enfriada con hielo/agua, se agregaron cloruro de níquel(II) hexahidrato (16,12 mg, 0,068 mmol), borohidruro de sodio (64,4 mg, 1,669 mmol) en porciones, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,064 ml, 0,609 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar metanol. La mezcla se suspendió en agua (20 ml). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna flash (4 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 100 % de CMA 80 en cloroformo) para obtener 1-(3-cianofenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(piridin-

2-iloxi)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**250b**) (61 mg, 0,110 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 8.14 – 8.00 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 17.3 Hz, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 6.91 (ddd, *J* = 7.2, 5.0, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 0.79 – 0.56 (m, 1H), 0.41 – 0.24 (m, 2H), -0.02 – -0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -123.02 ; MS (ES+) 554.3 (M+1), (ES-) 552.3 (M-1).

Esquema 251



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-

ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**251e**)

Etapa 1: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251a**)

A una solución de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (4,42 g, 11,47 mmol) en DMF (25 ml), se agregaron 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (**248f**) (2 g, 9,56 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,32 ml, 47,8 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrOP) (4,92 g, 10,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 75 ml), salmuera (75 ml), se secó, se filtró y se evaporó hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251a**) (4,04 g, 7,01 mmol, 73,3 % de rendimiento) como una espuma blanca;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.34 – 1.07 (m, 2H), 0.74 – 0.56 (m, 1H), 0.43 – 0.24 (m, 2H), 0.03 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.80, -124.41; MS (ES+) 599.3 (M+Na); (ES-) 575.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251b**)

A una solución fría (baño de hielo-agua) de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251a**) (2,04 g, 3,54 mmol) en THF (20 ml), se agregó PBr_3 (0,112 ml, 1,185 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 40 min a 0 °C y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera (50 ml), se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener ter-butil 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251b**) (1,4 g, 2,189 mmol, 61,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37 – 2.07 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.34 – 1.16 (m, 2H), 0.79 – 0.57 (m, 1H), 0.47 – 0.29 (m, 2H), 0.07 – -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.82, -121.25; MS (ES+) 661.2, 663.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251d**)

A una solución de ter-butil 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251b**) (200 mg, 0,313 mmol) y *N*-metilhomopiperazina (**251c**) (143 mg, 1,251 mmol) en *N*,*N*-dimetilformamida (2 ml), se agregó K_2CO_3 (173 mg, 1,251 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de

gel de sílice, que se eluyó con 0-90 % de EtOAc en hexano, luego 0-40 % de CMA80 en $CHCl_3$) para obtener ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251d**) (160 mg, 0,238 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 6H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.31 - 1.16 (m, 2H), 1.19 - 0.97 (m, 2H), 0.88 - 0.76 (m, 1H), 0.40 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.80, -124.05.

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**251e**)

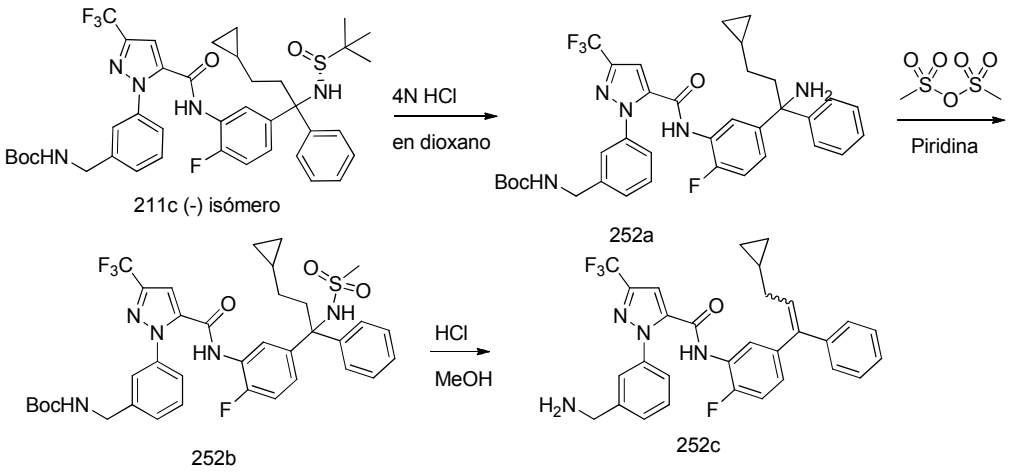
A una solución de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251d**) (156 mg, 0,232 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó HCl (3 N en MeOH, 1,546 ml, 4,64 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel

de sílice, que se eluyó con 0-80 % de CMA80 en $CHCl_3$), y luego mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C_{18} de 30 g, que se eluyó con 0-50 % de MeOH en H_2O) para obtener la base libre del compuesto **251e** (110 mg, 0,192 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.76 - 1.47 (m, 4H), 1.33 - 0.92 (m, 5H), 0.70 - 0.57 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -124.00.

A una solución de base libre del compuesto **251e** (89 mg, 0,155 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó HCl (3 N en MeOH, 0,389 ml, 1,554 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H_2O/ACN (10 ml, 9.5:0.5, v/v) y se liofilizó para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**251e**) (72 mg, 0,126 mmol, 81 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 - 11.90 (m, 1H), 11.68 - 11.29 (m, 1H), 11.07 - 10.81 (m, 1H), 8.58 (s, 3H), 7.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 3H), 7.69 - 7.50 (m, 4H), 7.52 - 7.36

(m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.97 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.20 (m, 3H), 2.82 - 2.62 (m, 3H), 2.45 - 2.04 (m, 3H), 1.09 - 0.89 (m, 1H), 0.81 - 0.51 (m, 2H), 0.38-0.27 (m, 2H), -0.04--0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.81, -119.00; MS (ES+): MS (ES+) 573.3 (M+1).

Esquema 252



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**252c**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252a**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**211c**) (1,603 g, 2,118 mmol) en metanol (18 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó ácido clorhídrico 4 N en dioxano (1,6 ml, 6,40 mmol) y se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con trietilamina (1,100 ml, 7,89 mmol) y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice, que se eluyó

con hexanos/10 % de metanol en acetato de etilo (1:0 a 1:1)] para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252a**) (658 mg, 47,6 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.62 – 7.07 (m, 12H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.31 – 2.07 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.11 – 0.90 (m, 2H), 0.91 – 0.74 (m, 1H), 0.71 – 0.53 (m, 1H), 0.40 – 0.26 (m, 2H), -0.05 – -0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.79 , -123.62; MS (ES+) 652.4 (M+1), (ES-) 650.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252b**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252a**) (145 mg, 0,222 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (70,4 mg, 0,890 mmol) a 0 °C, se agregó anhídrido metansulfónico (78 mg, 0,445 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron más DIPEA (0,078 ml, 0,445 mmol) y anhídrido metansulfónico (78 mg, 0,445 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10

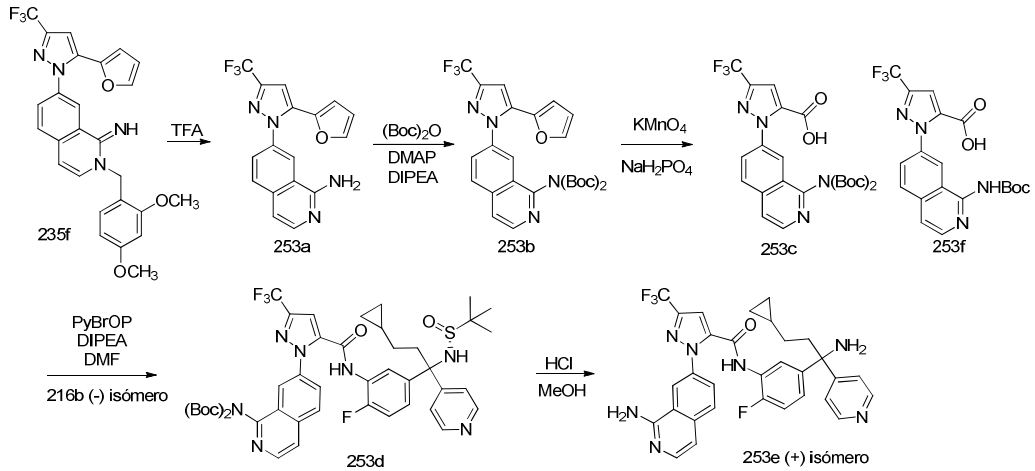
ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 12 g, que se eluyó con 0-50 % de EtOAc/hex) para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252b**) (86 mg) como un sólido blanco; MS (ES+) 752.4 (M+23), (ES-) 728.5 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**252c**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**252b**) (86 mg, 0,118 mmol) en metanol (20 ml), se agregó HCl (anhidro 3 N en MeOH, 2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con $CHCl_3$ en 0-60 % de CMA-80) para obtener la base libre de compuesto **252c** (40 mg) como un sólido blanco. La base libre se disolvió en metanol (10 ml), y se agregó HCl (anhidro 3 N en MeOH, 2 ml) a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío hasta secarse, y

el residuo se disolvió en agua (2 ml) y dos gotas de acetonitrilo, liofilizado para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-fenilprop-1-enil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**252c**) (42 mg, 0,079 mmol, 35,3 % de rendimiento en 2 etapas), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (2s, 1H), 8.38 (bs, 3H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.21 (m, 7H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 6.17 (dt, J = 15.1, 7.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 1.94 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.87 – 0.68 (m, 1H), 0.49 – 0.29 (m, 2H), 0.14 – -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.63, -60.64, -122.32, -122.64. (mezcla de E y Z); MS (ES+): MS (ES+) 535.4 (M+1); 533.3.4 (M-1); análisis calculado para $C_{30}H_{26}F_4N_4O.HCl.H_2O$: C; 61.17, H; 4.96, N; 9.51; encontrado: C; 61.39, H; 5.02, N; 9.52.

Esquema 253



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**253e**)

Etapa 1: Preparación de 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-amina (**253a**)

Una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1(2H)-imina (**235f**) (2,88 g, 5,82 mmol) en TFA (10 ml) y anisol (5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 19 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se usó dos veces en MeOH (50 ml) y se evaporó. El pH del residuo se ajustó a 8,0 usando $NaHCO_3$ acuoso saturado, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol en hexanos] para obtener 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-amina (**253a**) (0,994 g, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H, D_2O intercambiable), 6.52 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.20

(dd, *J* = 3.6, 0.8 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73; MS (ES^-): MS (ES+) 345.2 (M+1); MS (ES-) 379.2 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de di-*ter*-butil 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-iliminodicarbonato (**253b**)

A una solución de 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-amina (**253a**) (12,177 g, 35,4 mmol) en acetonitrilo (150 ml), se agregaron DIPEA (14,83 ml, 85 mmol), $(BOC)_2O$ (61,6 ml, 265 mmol) y DMAP (1,080 g, 8,84 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con salmuera/agua (100 ml/400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-80 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener di-*ter*-butil 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-iliminodicarbonato (**253b**) (13,621 g, 71 % de rendimiento) como un sólido marrón; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.27 (s, 18H); ^{19}F NMR

(282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.99.

MS (ES^+): MS (ES^+): 567.2 (M+Na).

Etapa 3: Preparación de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) y ácido 1-(1-(*ter*-butoxicarbonilamino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253f**)

A una solución de di-*ter*-butil 7-(5-(furan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-iliminodicarbonato (**253b**) (5,70 g, 10,47 mmol) en *t*-BuOH (220 ml), se agregó 5 % de dihidrogenofosfato de sodio acuoso (2,387 g, 19,90 mmol) en agua (50 ml), y luego permanganato de potasio (3,31 g, 20,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 h, se inactivó con 2-propanol (350 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con 2-propanol. El filtrado se evaporó hasta secarse y se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener los compuestos **253c** y **253f**. Cada compuesto se acidificó por separado con $KHSO_4$ 1 N (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se secó en P_2O_5 para obtener:

1. ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (1,161 g, 2,222 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 1.29 (s, 18H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.97; MS (ES$^+$): MS (ES+) 545.3 (M+Na); MS (ES-) 521.3 (M-1).
2. ácido 1-(1-(ter-butoxicarbonilamino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253f**) (0,481 g, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 1.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 9H); MS (ES-) 421.2 (M-1), 843.2 (2M-1).

Etapa 4: Preparación de *di-ter*-butil 7-(5-(5-(-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**253d**)

El compuesto **253d** se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (0,261 g, 0,500 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-

il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**) (0,234 g, 0,599 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para el compuesto **208c** para obtener después de la preparación de **253d** crudo que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^+): MS (ES+) 916.6 (M+Na); MS (ES-) 892.6 (M-1).

Etapa 5: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**253e**)

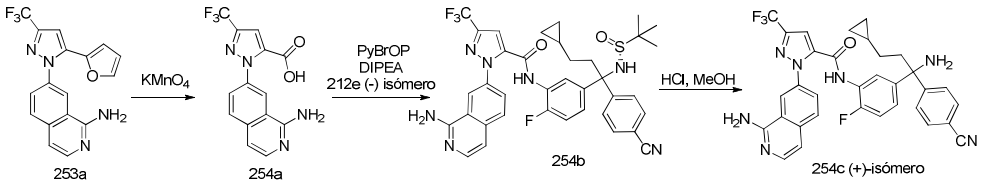
A una solución agitada de *di-ter*-butil 7-(5-(5-(-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**253d**) (0,671 g, 0,751 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl 3 M (en MeOH, 3,75 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (25 ml), se lavó con MTBE (2 x 50 ml), la capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash [12 g de gel de sílice (4 columnas separadas), que se eluyeron con 0-50 % de CMA80 en cloroformo] para obtener la base libre de

253e (9 mg, 2 % de rendimiento) como un sólido marrón claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.50 - 8.34 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (ddd, *J* = 8.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 10.1, 8.7 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 3H, D_2O intercambiable, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.61 (m, 1H), 0.39 - 0.19 (m, 2H), -0.11 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, D_2O) δ 8.38 (td, *J* = 5.6, 5.1, 1.8 Hz, 3H), 7.90 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 9.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 0.97 (m, 2H), 0.57 (m, 1H), 0.41 - 0.14 (m, 2H), -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.71 , -123.61; MS (ES^+): MS (ES+): MS (ES+) 590.4 (M+1); (ES-) 588.4 (M-1).

El compuesto **253e** se trató con HCl metanólico 3 N que produjo bajo evaporación y liofilización (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**253e**), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 11.02 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.80 (s, 3H, D_2O intercambiable), 9.42 (s, 3H, D_2O intercambiable),

8.95 (s, 1H), 8.87 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.00 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO/D_2O-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.87 – 8.80 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.49 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.12 – -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60.89, -119.82; análisis calculado para $C_{31}H_{27}F_4N_7O.3HCl.3.5H_2O$: C, 48.86; H, 4.89; Cl, 13.96; N, 12.87; encontrado; C, 48.62; H, 4.90; Cl, 14.37; N, 12.97; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 19.31 [0.29, MeOH].

Esquema 254



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**254c**)

Etapa 1: Preparación de ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**254a**)

El compuesto **254a** se preparó de 7-(5-(furan-2-il)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-amina (**253a**) (0,275 g, 0,799 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 10 para la preparación del compuesto **9i** para obtener ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**254a**) (0,077 g, 0,239 mmol, 29,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES+) 323.2 (M+1), 321.1 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**254b**)

El compuesto **254b** se preparó de ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**254a**) [322 mg, 0,999 mmol, que se convirtió en sal de HCl usando HCl (3 N en MeOH, 3 ml) y se concentró al vacío hasta secarse antes de su uso] y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**212e**) (248 mg, 0,600 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 237 para la preparación del compuesto **237a** para obtener después de la preparación **254b** crudo que se usó como tal en la siguiente etapa.

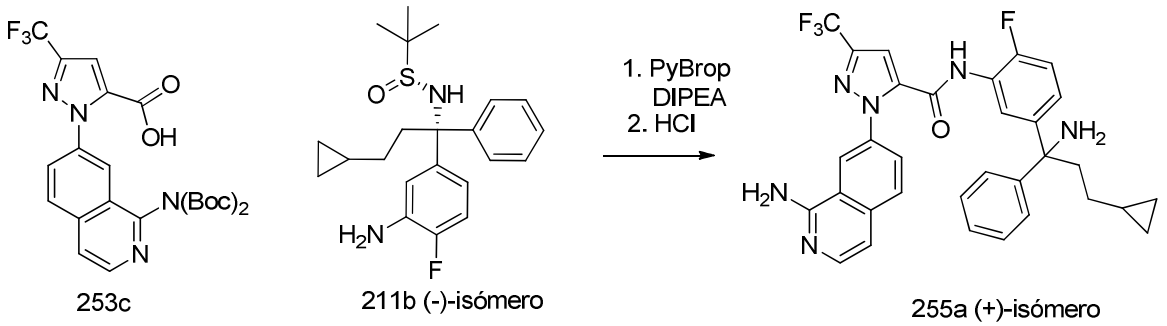
Etapa 3: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-

aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**254c**)

A una solución del crudo anterior que contenía 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**254b**) en dioxano (5ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 2 ml) y se calentó a reflujo durante 15 min. La solución se concentró al vacío, y el residuo se absorbió en agua, se lavó con EtOAc (50 ml) para retirar impurezas orgánicas. La capa acuosa se basificó con NaOH (1 N) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**254c**) (17 mg, 0,028 mmol, 2,77 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 7.88 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 7.03 – 6.93 (m, 3H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 1.13 – 0.79 (m, 2H), 0.74 – 0.51 (m, 1H), 0.42 – 0.23 (m, 2H), -0.01 – -

0.24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.74, -123.59; IR (KBr) 2230 cm^{-1} ; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 11.61 (0.155, metanol).

Esquema 255

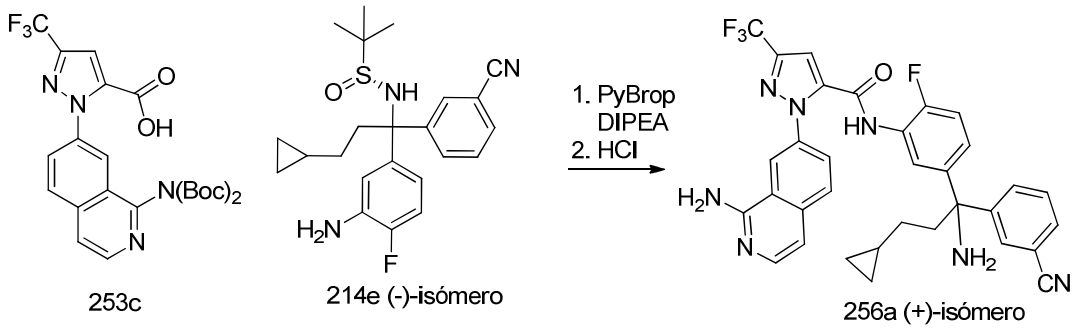


Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**255a**)

A una solución de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (60 mg, 0,115 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**211b**) (53,5 mg, 0,138 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (30,1 µl, 0,172 mmol) y fosfoniohexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino (PyBrop, 64,2 mg, 0,138 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el residuo crudo. El residuo se disolvió en dioxano anhidro (5 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 2 ml) y se calentó a 60 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta

temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se disolvió en agua, se lavó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH (1 N) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener el compuesto **255a** como una base libre, que se convirtió en la sal de HCl para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**255a**) (22 mg, 0,037 mmol, 32,5 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.22 (s, 4H), 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 7.49 – 7.22 (m, 8H), 2.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.17 – 1.00 (m, 2H), 0.72 – 0.53 (m, 1H), 0.38 – 0.23 (m, 2H), -0.03 – -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.70, -120.69; MS (ES+): MS (ES+) 589.4 (M+1); 587.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 8.42 (0.285, metanol); análisis calculado para: $C_{32}H_{28}F_4N_6O.2HCl.3H_2O$; C, 53.71; H, 5.07; N, 11.74; encontrado: C, 53.63; H, 4.98; N, 11.65.

Esquema 256

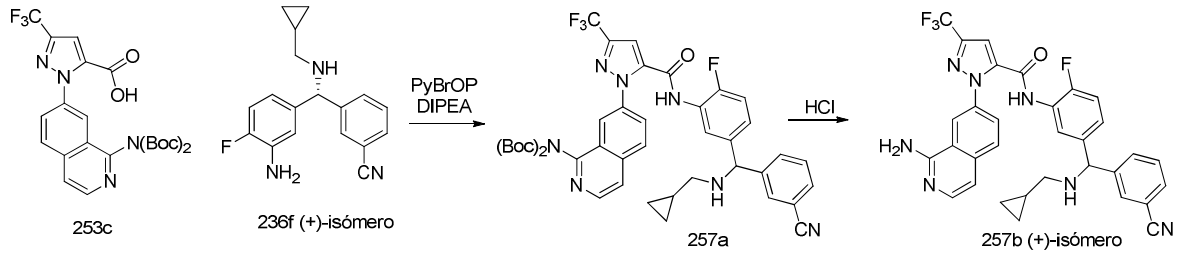


Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**256a**)

A una solución de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (40 mg, 0,077 mmol) en DMF (5 ml), se agregaron (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**) (31,7 mg, 0,077 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (13,37 µl, 0,077 mmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrop, 35,7 mg, 0,077 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta secarse para obtener el residuo crudo. El residuo se disolvió en dioxano anhidro (5 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano, 2 ml) y se calentó a 60 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se

enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener el compuesto **256a** como una base libre, que se convirtió en la sal de HCl para obtener (+)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**256a**) (7 mg, 0,011 mmol, 14,90 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.36 (s, 3H), 9.16 (s, 3H), 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.92 – 7.81 (m, 3H), 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.4, 4.0 Hz, 2H), 2.61 – 2.38 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.31 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.69, -120.30; MS (ES+): MS (ES+) 614.4 (M+1); 612.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 15.38 (0.13, metanol).

Esquema 257



Preparación de (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**257b**)

Etapa 1: Preparación de di-*ter*-butil (7-(5-((5-((3-cianofenil)((ciclopropilmetil)amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-il)carbamato (**257a**)

El compuesto **257a** se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (0,839 g, 1,60 mmol) y (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (**236f**) (0,569 g, 1,927 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para el compuesto **208c** para obtener después de la preparación **257a** crudo que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 800.4 (M+1), 822.4 (M+Na); MS (ES-) 798.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**257b**)

A una solución agitada de di-ter-butil (7-(5-((5-((3-cianofenil)((ciclopropilmetil) amino)metil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

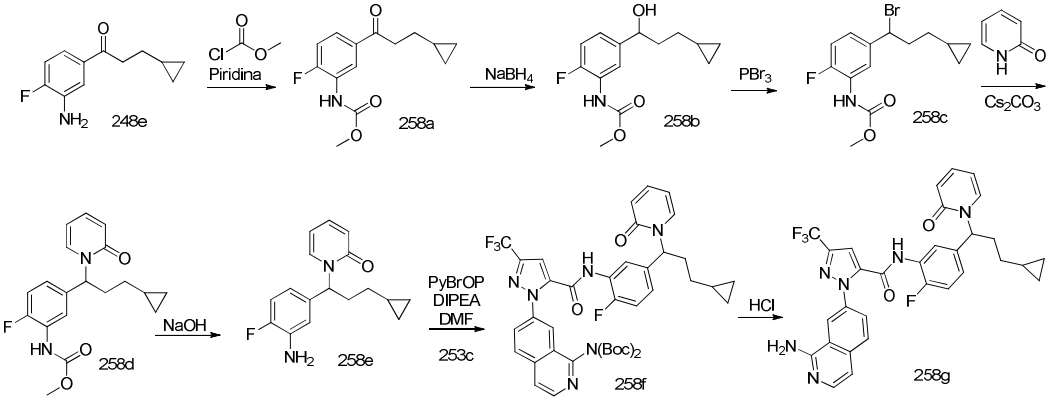
il)isoquinolin-1-il)carbamato (**257a**)(2,58 g, 3,23 mmol) en dioxano (30 ml), se agregó HCl 4 M (dioxano) (4,84 ml, 19,35 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en agua (10 ml), se lavó con MTBE (2 x 50 ml), la capa acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [primera columna; 24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos, segunda columna; 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de etil CMA80 en cloroformo, tercera columna; 12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA80 en cloroformo] para obtener la base libre del compuesto **257b** (0,10 g, 0,167 mmol, 5,17 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 4H), 7.59 (dd, *J* = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 6.98 (m, 3H, D_2O intercambiable, 2H), 4.91 (s, 1H), 2.69 (bs, 1H), 2.24 (m, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.52 - 0.23 (m, 2H), 0.09 - -0.06 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.41 (d, *J* =

2.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 3H), 7.69 (m, 4H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.6, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 2.24 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 0.49 - 0.27 (m, 2H), 0.05 - -0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -122.79; MS (ES+): MS (ES+) 600.3 (M+1); MS (ES-) 598.3 (M-1).

A una solución agitada de base libre de **257b** (0,093 g, 0,155 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl (3 M en metanol) (0,517 ml, 1,551 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó hasta secarse, se trituró con MTBE (50 ml), se filtró, se enjuagó con MTBE y se secó. El residuo se disolvió en agua, se filtró, se liofilizó hasta secarse para obtener (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**257b**) (0,070 g, 0,117 mmol, 75 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.24 (s, 2H, D_2O intercambiable), 9.09 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.83 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 11.9

Hz, 1H), 0.63 - 0.47 (m, 2H), 0.29 (h, *J* = 4.1 Hz, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 D_2O) δ 8.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.98 - 7.82 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.72 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.63 - 0.48 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.88 , -119.84; MS (ES+): MS (ES+) 600.3 (M+1); MS (ES-) 598.3 (M-1), 634.2 (M+Cl); rotación óptica: (+) 0.73 [0.275, MeOH]; análisis: calculado para $C_{32}H_{25}F_4N_7O.2HCl.2H_2O$: C, 54.24; H, 4.41; Cl, 10.01; N, 13.84; encontrado: C, 54.37; H, 4.45; Cl, 9.79; N, 13.87.

Esquema 258



Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**258g**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-fluorofenilcarbamato (**258a**)

A una solución de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**) (0,207 g, 1,000 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C, se agregaron piridina (0,121 ml, 1,5 mmol) y cloroformiato de metilo (0,077 ml, 1 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche y se evaporó hasta secarse. El residuo se trató con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse para obtener metil 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-fluorofenilcarbamato (**258a**) (0,254 g, 96 % de rendimiento) como un aceite transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.30 (dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 10.6, 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.51 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.85 - 0.65 (m, 1H), 0.47 - 0.33 (m, 2H), 0.12 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -117.74; MS (ES+): 266.1 (M+1); MS (ES-) 264.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258b**)

El compuesto **258b** se preparó de metil 5-(3-ciclopropilpropanoil)-2-fluorofenilcarbamato (**258a**) (2,51 g, 9,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 248 para la preparación del compuesto **248f** para obtener después de la purificación mediante

cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos] metil 5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258b**) (2,387 g, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.70 - 7.51 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 8.4, 4.9, 2.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H, D2O intercambiable), 4.60 - 4.43 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.79 - 0.57 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.11 - -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.49; MS (ES+): 290.2 (M+Na); MS (ES-) 266.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de metil 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258c**)

El compuesto **258c** se preparó de metil 5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258b**) (2,303 g, 8,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 251 para la preparación del compuesto **251b** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de acetato de etilo en hexanos] metil 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258c**) (1,289 g, 3,90 mmol, 45,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.78 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 2H), 5.29

(dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.41 - 2.06 (m, 2H), 1.39 - 1.09 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.11 - -0.09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -124.45; MS (ES-) 328.1 (M-2).

Etapa 4: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**258d**)

A una solución de metil 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258c**) (1,21 g, 3,66 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron piridin-2(1H)-ona (0,418 g, 4,40 mmol), carbonato de cesio (1,791 g, 5,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**258d**) (0,606 g, 48,0 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (s, 1H, D_2O intercambiable), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 2H), 6.44 - 6.34 (m, 1H), 6.23 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.26 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.63 (m, 1H), 0.46 - 0.30 (m, 2H), -0.01 - -0.03 (m,

2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -125.28; MS (ES+) 367.3 (M+Na); MS (ES-) 343.3 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (**258e**)

A una solución de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**258d**) (0,558 g, 1,620 mmol) en metanol (7 ml), se agregó NaOH 2,5 M (6,48 ml, 16,20 mmol) y se sometió a reflujo durante 13 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-25 % de acetato de etilo en hexanos] para obtener 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (**258e**) (0,409 g, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (ddd, *J* = 6.9, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.53 (ddd, *J* = 8.4, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 6.44 - 6.33 (m, 1H), 6.21 (td, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 1H), 1.05 - 0.92 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 2H), 0.00 - -0.10 (m, 2H); MS (ES+): 309.2 (M+Na), MS (ES-) 285.2 (M-1), 321.2 (M+Cl).

Etapa 6: Preparación de di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**258f**)

El compuesto **258f** se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (281 mg, 0,538 mmol) y 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (**258e**) (0,154 g, 0,538 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para el compuesto **208c** para obtener después de la preparación di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato crudo (**258f**) como una cera marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 813.5 (M+1).

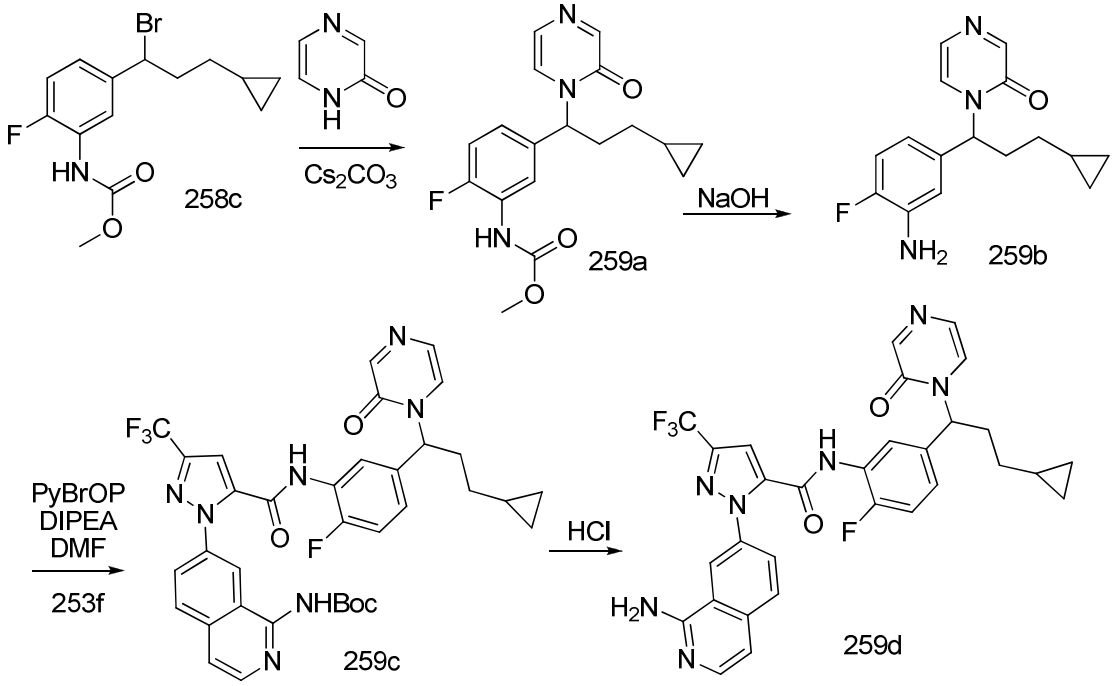
Etapa 7: Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**258g**)

A una solución agitada de di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**258f**) (0,801 g, 1,013 mmol) en

metanol (10 ml), se agregó HCl (3 M en metanol) (2,026 ml, 6,08 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se basificó con hidróxido de amonio acuoso y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo]. La muestra se disolvió en una mínima cantidad de metanol/HCl 1 N y se purificó mediante cromatografía flash de "fase inversa" [columna C18, que se eluyó con 0-100 % de agua (0,1 % de TFA) en metanol]. El compuesto aislado se trituró con HCl metanólico 3 N y se sometió a ultrasonido y se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en una mínima cantidad de acetonitrilo y agua, se liofilizó para obtener 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**258g**) (10 mg, 2 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.71 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.20 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 3H), 6.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.76 - 0.62 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 2H), -0.05 (m, 2H);

^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70, -121.04; MS (ES+): 591.3 (M+1); MS (ES-) 625.3 (M+Cl); análisis calculado para $C_{31}H_{26}F_4N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 53.23; H, 4.61; N, 12.01; encontrado: C, 53.18; H, 4.56; N, 12.38.

Esquema 259



Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**259d**)

Etapa 1: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**259a**)

A una solución de metil 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**258c**) (0,925 g, 2,80 mmol) en DMF (10 ml), se agregaron pirazin-2(1H)-ona (0,323 g, 3,36 mmol), carbonato de cesio (0,867 g, 2,66 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml), los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta secarse. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-75 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos] para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**259a**) (0,304 g, 31 % de rendimiento) como una cera incolora. MS (ES+): 368.3 (M+Na), MS (ES-) 344.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-2(1H)-ona (**259b**)

El compuesto **259b** se preparó de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**259a**) (301 mg, 0,872 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 258 para el compuesto **258e** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-75 % de acetato de etilo/metanol (9:1) en hexanos) 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-2(1H)-ona (**259b**) (61 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 7.3, 3.4 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H, D_2O intercambiable), 2.18 (m, 2H), 1.08 (m, 2H), 0.69 (m, 1H),

0.43 - 0.29 (m, 2H), -0.02 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -135.69; MS (ES+): 310.2 (M+Na), MS (ES-) 286.3 (M-1), 322.2 (M+Cl).

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**259c**)

El compuesto **259c** se preparó de ácido 1-(1-(ter-butoxicarbonilamino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253f**) (0,102 g, 0,242 mmol) y 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirazin-2(1H)-ona (**259b**) (58 mg) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para el compuesto **208c** para obtener después de la preparación *ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato crudo (**259c**) (359 mg) como una cera marrón, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 692.2 (M+1).

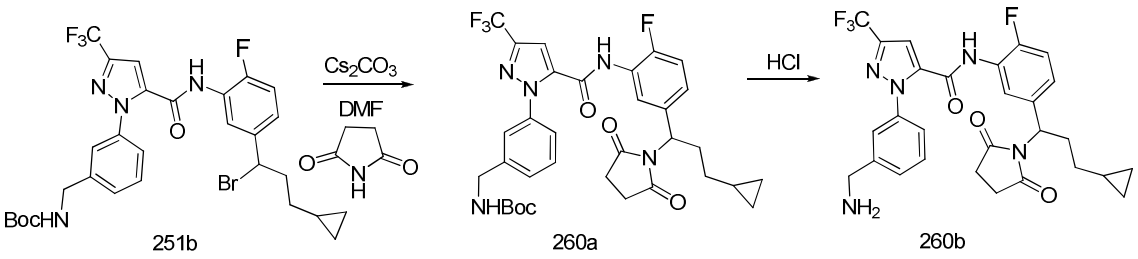
Etapa 4: Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**259d**)

A una solución de *ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopirazin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato crudo (**259c**) (0,338 g, mezcla de reacción cruda) en metanol (10 ml), se agregó HCl metanólico 3 M (0,977 ml, 2,93 mmol) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta secarse. El residuo se basificó con hidróxido de amonio acuoso y se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo] para obtener la base libre del compuesto **259d** (12 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8.57 - 8.38 (m, 1H), 8.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 4H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.10 - 6.94 (m, 3H), 5.92 (dd, J = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.49 - 0.31 (m, 2H), 0.04 - -0.04 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -120.86; MS (ES+) 592.3 (M+1), 614.2 (M+Na); MS (ES-) 590.3(M-1), 626.3 (M+Cl).

Esquema 260



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**260b**)

Etapa 1: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**260a**)

El compuesto **260a** se preparó de ter-butil 3-(5-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**251b**) (0,7 g, 1,09 mmol) y pirrolidin-2,5-diona (0,217 g, 2,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 4 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258d** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de acetato de etilo en hexanos) *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**260a**) (0,19 g, 0,29 mmol, 26,4 % de

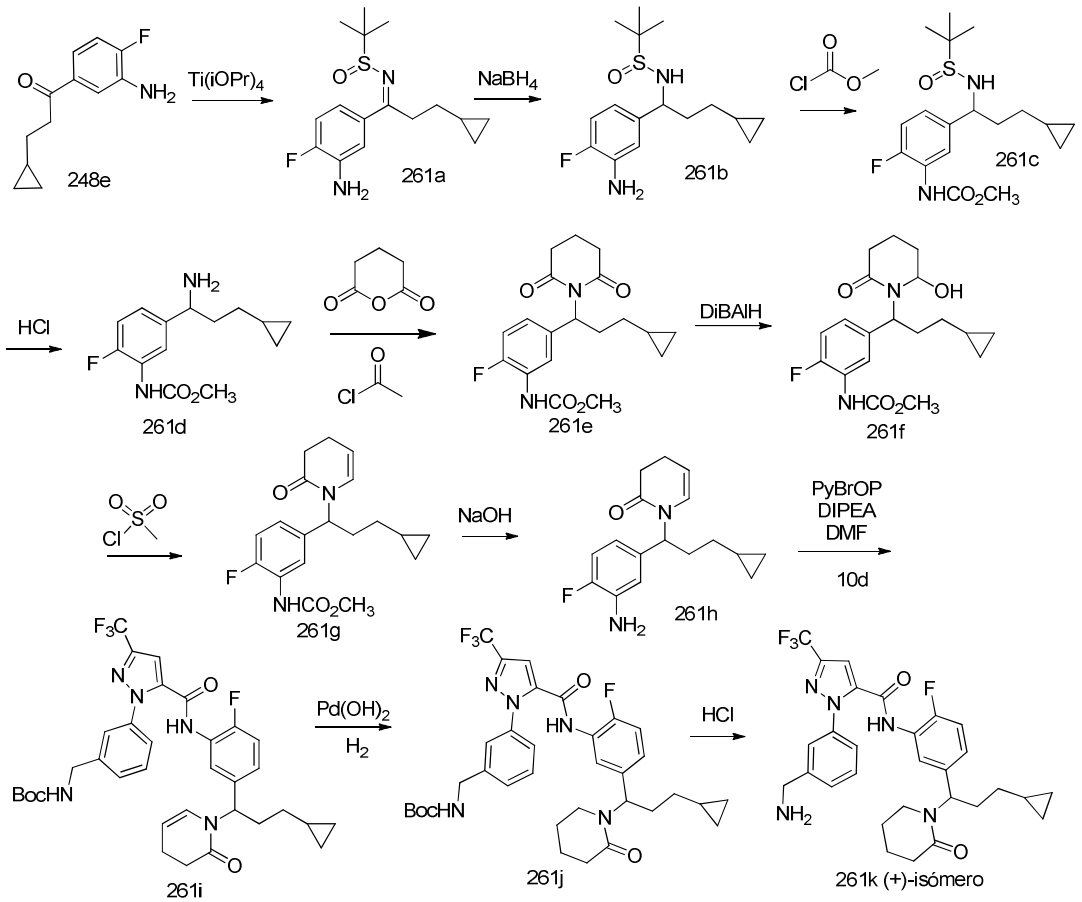
rendimiento) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.14 (m, 7H), 5.07 (dd, *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 4H), 2.47 – 2.31 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.37 (s, 11H), 0.66 (s, 1H), 0.37 (m, 2H), -0.01 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.85, -121.00; MS (ES+) 680.3 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**260b**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**260a**) (0,15 g, 0,23 mmol) en metanol (5 ml), se agregó cloruro de hidrógeno en 3 M en metanol (0,76 ml, 2,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo resultante se dividió en solución de $NaHCO_3$ (40 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,5-

dioxopirrolidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**260b**) (0,105 g, 0,188 mmol, 83 % de rendimiento) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 – 7.14 (m, 9H), 5.07 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 4H), 2.43 (m, 1 H) 2.16 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), -0.00 (m, 2H).^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -60.75, -122.08; MS (ES+) 558.3 (M+1).

Esquema 261



Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-

ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**261k**)

Etapa 1: Preparación de N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**261a**)

El compuesto **261a** se preparó de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (**248e**) (19,5 g, 94 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinamida (14,83 g, 122 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208a** (tiempo de reacción 62 h) para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1, luego 2:1, 1:1)] para obtener N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**261a**) (14,26 g, 48,9 %) como una goma amarilla; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.32-3.04 (m, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.82-0.66 (m, 1H), 0.53 – 0.27 (m, 2H), 0.15 – -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -129.99; MS (ES+): 333.2 (M+Na).

Etapa 2: Preparación de N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**261b**)

El compuesto **261b** se preparó de N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropan-2-

sulfinamida (**261a**) (4 g, 12,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 248 para la preparación del compuesto **248f** (temperatura de reacción -78 °C) para obtener N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**261b**) (4,15 g) como una goma de color amarillo claro, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261c**)

A una solución bifásica de N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**261b**) (4,5 g, 14,40 mmol) en acetato de etilo (100 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml), se agregó cloroformiato de metilo (1,673 ml, 21,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Las capas acuosas se separaron, se extrajeron con acetato de etilo (2 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna flash para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261c**) (4,86 g, 13,12 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido gomoso; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 1H), 7.25 – 6.98 (m, 2H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.97 – 1.79 (m, 1H), 1.68 (m, 1H),

1.08 (m, 11H), 0.63 (m, 1H), 0.42 – 0.26 (m, 2H), -0.01 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.03 (d, J = 44.3 Hz).

Etapa 4: Preparación de metil 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**261d**)

A una solución agitada de metil 5-(3-ciclopropil-1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261c**) (4,85 g, 13,09 mmol) en metanol (100 ml), se agregó solución de ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (16,36 ml, 65,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua (100 ml), se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener metil 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**261d**) (3,57 g, 13,41 mmol, 102 % de rendimiento) como un jarabe espeso, que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 7.75 – 7.39 (m, 1H), 7.30 – 6.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 1H), 1.08 – 0.91 (m, 1H), 0.73 – 0.51 (m, 1H), 0.41 – 0.24 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.68 .

Etapa 5: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261e**)

A una solución agitada de metil 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**261d**) (3,2 g, 12,02 mmol) en diclorometano (70 ml), se agregó dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (1,508 g, 13,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se agregó cloruro de acetilo (17,09 ml, 240 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 g, que se eluyó con 0 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261e**) (4,078 g, 11,25 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido incoloro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 6.90 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (m, 4H), 2.37 – 2.12 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.20 – 0.99 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.47 – 0.32 (m, 2H), 0.05 – 0.00 (m, 1H), -0.01 – -0.07 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.01 .

Etapa 6: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261f**)

A una solución agitada de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261e**)

(3,55 g, 9,80 mmol) en diclorometano (200 ml) a -78 °C, se agregó hidruro de diisobutilaluminio (29,4 ml, 29,4 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con metanol (3 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con hidróxido de sodio 2 N (4 ml), se lavó con solución saturada de tartarato de disodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261f**) (3,204 g, 8,79 mmol, 90 % de rendimiento), que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 – 9.07 (m, 1H), 7.68 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 6.95 (m, 2H), 5.58 (dd, J = 30.4, 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 0.5H), 4.96 (m, 0.5H), 4.87 (m, 0.5 H), 4.62 (m, 0.5 H), 3.65 (2s, 3H), 2.35 – 1.99 (m, 4H), 1.81 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.36 (m, 2H), 1.27 – 1.06 (m, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.45 – 0.25 (m, 2H), 0.05 – -0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.93

Etapa 7: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261g**)

A una solución agitada de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261f**) (3,2 g, 8,78 mmol) en diclorometano (100 ml), enfriada

hasta 0 °C, se agregaron trietilamina (7,34 ml, 52,7 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,369 ml, 17,56 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 ml), salmuera (25 ml), se secaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, 40 g, que se eluyó con 0 a 50 a 100 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**261g**) (2,35 g, 6,78 mmol, 77 % de rendimiento) como un jarabe transparente; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.15 (dt, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 5.17 (dt, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.08 – 1.80 (m, 2H), 1.25 – 1.00 (m, 2H), 0.71 (m, 1H), 0.45 – 0.31 (m, 2H), 0.05 (m, 1H), 0.00 – -0.08 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.28 .

Etapa 8: Preparación de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (**261h**)

El compuesto **261h** se preparó de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-

fluorofenilcarbamato (**261g**) (1,2 g, 3,46 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 248 para la preparación del compuesto **258e** para obtener 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (**261h**) (0,89 g, 3,09 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.91 (dd, *J* = 11.5, 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.09 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 5.20 – 5.06 (m, 3H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 2H), 1.16 – 0.93 (m, 2H), 0.78 – 0.63 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 2H), 0.10 – -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -137.03.

Etapa 9: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261i**)

El compuesto **261i** se preparó de ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,53 g, 1,38 mmol) y 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (**261h**) (0,4 g, 1,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener después de la

purificación mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos) *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261i**) (0,48 g, 0,73 mmol, 52,8 % de rendimiento) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 26.7, 13.8, 5.9 Hz, 6H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.71 – 5.57 (m, 1H), 5.25 – 5.08 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.35 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (m, 1 H), 1.16 – 1.01 (m, 1H), 0.71 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), -0.00 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122.72, -60.80.

Etapa 10: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261j**)

Se agregó hidróxido de paladio(II) (6,43 mg, 0,023 mmol) a una solución de ter-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261i**) (0,15 g, 0,23 mmol) en acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se hidrogenó en una atmósfera de H_2 durante 36 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con EtOAc (2 x 10 ml), se concentró al vacío y se purificó

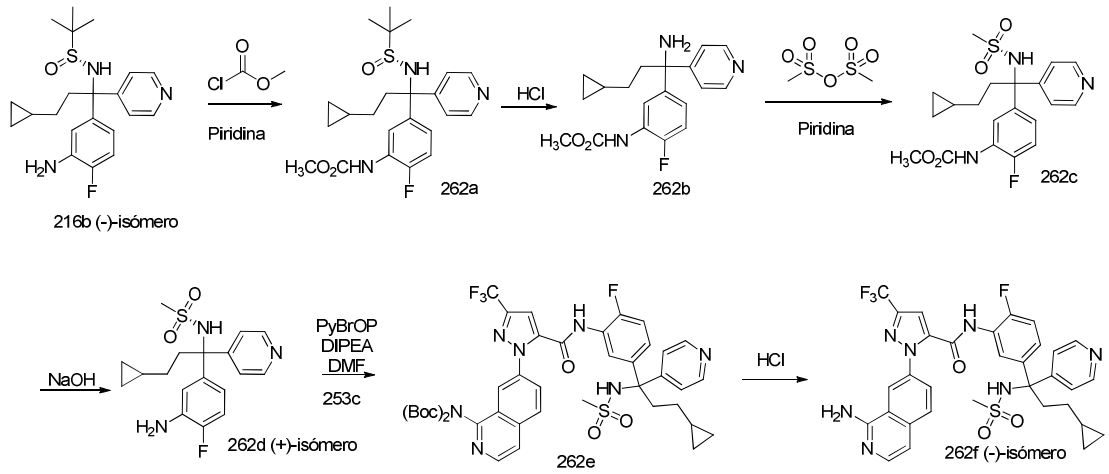
mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261j**) (0,09 g, 0,137 mmol, 59,8 % de rendimiento) como una masa gomosa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.23 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 2H), 5.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.39 – 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.74 – 1.43 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.30 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), -0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.10, -60.81.

Etapa 11: Preparación de (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**261k**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**261j**) (0,09 g, 0,137 mmol) en metanol (4 ml), se agregó HCl (0,46 ml, 1,37 mmol, 3 M en metanol), se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se dividió en solución de $NaHCO_3$ (40 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (25 ml), y los

orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-30 % de CMA80 y cloroformo] para obtener (+)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**261k**) (0,06 g, 0,11 mmol, 79 % de rendimiento) como una espuma incolora; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 4H), 7.38 – 7.10 (m, 3H), 5.76 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.16 – 3.00 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 2.29 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (dd, *J* = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 1.76 – 1.43 (m, 4H), 1.34 – 0.96 (m, 3H), 0.91 – 0.65 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.11 – 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -123.14, -60.74; MS(ES+) 558.3 (M+1); MS(ES-) 556.3 (M-1), 592.3 (M+Cl). rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 49.12 [0.285, MeOH].

Esquema 262



Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**262f**)

Etapa 1: Preparación de 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262a**)

El compuesto **262a** se preparó de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**) (0,5 g, 1,284 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258a** para obtener 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262a**) (0,573 g, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.71 - 2.40 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 1.10 - 0.85 (m, 2H), 0.73 - 0.55 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H), -0.02 - -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -126.83; MS (ES^+): MS (ES+) 448.3 (M+1); MS (ES-) 446.3 (M-1), 482.3 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de metil 5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262b**)

A una solución agitada de 5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262a**) (0,551 g, 1,231 mmol) en metanol (12 ml), se agregó HCl metanólico 3 M (2,462 ml, 7,39 mmol) y se calentó a reflujo. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, se basificó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, se evaporó hasta secarse para obtener metil 5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262b**) (0,418 g, 1,217 mmol, 99 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.53 - 8.35 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.04 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.20 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.12 - 0.91 (m, 2H), 0.73 - 0.56 (m, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 2H), -0.03 - -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -127.63; MS (ES^+): MS (ES+)

344.2 (M+1); MS (ES-) 342.2 (M-1).

Etapa 3: Preparación de metil 5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262c**)

A una solución agitada de metil 5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262b**) (0,401 g, 1,168 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se agregaron piridina (0,471 ml, 5,84 mmol), anhídrido metansulfónico (0,407 g, 2,336 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron más piridina (0,471 ml, 5,84 mmol) y anhídrido metansulfónico (0,407 g, 2,336 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO4 anhidro, se filtraron, se evaporaron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-75 % de CMA80 en cloroformo] para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262c**) (0,489 g, 1,160 mmol, 99 % de rendimiento), que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^+): MS (ES+) 444.2 (M+Na); MS (ES-) 456.2 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de (+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-

ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)metansulfonamida (**262d**)

El compuesto **262d** se preparó de metil 5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**262c**) (0,483 g, 1,146 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258e** para obtener (+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)metansulfonamida (**262d**) (0,311 g, 0,856 mmol, 74,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 - 8.30 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 2H), 6.95 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.36 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.15 - 0.97 (m, 1H), 0.87 - 0.67 (m, 1H), 0.64 - 0.47 (m, 1H), 0.40 - 0.20 (m, 2H), -0.02 - -0.20 (m, 2H); MS (ES$^+$): MS (ES-) 362.2 (M-1), 725.3 (2M-1); rotación óptica: [α]D = (+) 21.0 [0.2, MeOH]

Etapa 5: Preparación de di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**262e**)

El compuesto 262e se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**)(0,19 g, 0,94 mmol) y (+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-

il)propil)metansulfonamida (**262d**) (0,301 g, 0,828 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**262e**), la reacción cruda se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+): 868.3 (M+1).

Etapa 6: Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**262f**)

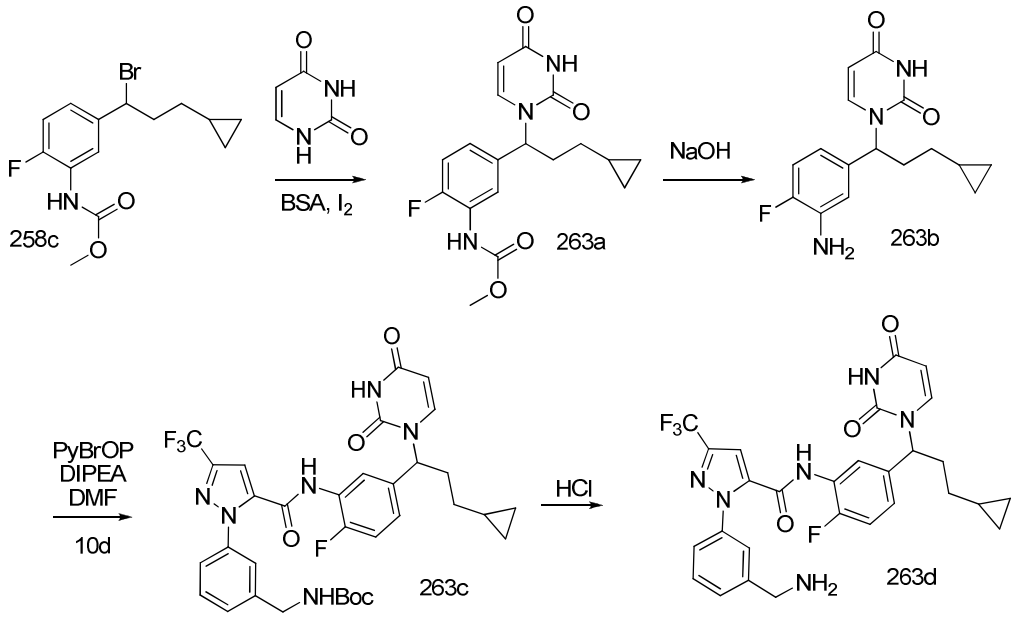
El compuesto **262f** se preparó de di-*ter*-butil 7-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**262e**) (1,439 g, 1,658 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 7 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258f** para obtener después de la purificación el compuesto **262f** (78 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo como una base libre; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.69 - 8.45 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.98 - 7.51 (m, 6H), 7.40 - 7.14 (m, 3H), 7.10 - 6.84 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.21 - 0.93 (m, 2H), 0.90 - 0.71 (m, 1H), 0.65 - 0.48 (m,

1H), 0.38 - 0.20 (m, 2H), -0.05 - -0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.70, -121.52;

A una solución de base libre del compuesto **262f** (0,069 g, 0,103 mmol) en metanol (10 ml), se agregó HCl (3 M en metanol) (0,207 ml, 0,620 mmol), se evaporó hasta secarse, se disolvió en una cantidad mínima de agua y se liofilizó para obtener (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**262f**) (34 mg, 49 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.90 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.33 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8.99 - 8.85 (m, 1H), 8.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.19 - 8.03 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.90 - 7.67 (m, 3H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 3H), 2.76 - 2.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.11 - 0.95 (m, 1H), 0.88 - 0.69 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 1H), 0.38 - 0.19 (m, 2H), -0.02 - -0.21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.90 , -120.70; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ 8.97 (s, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 2H), 8.30 - 8.14 (m, 2H), 8.00 - 7.84 (m, 4H), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 6.79 (m, 3H), 2.86 - 2.58 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.26 - 1.04 (m, 2H), 1.05 - 0.83 (m, 1H), 0.80 - 0.62 (m, 1H), 0.53 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - -0.08 (m, 2H); MS (ES^+): MS (ES+) 668.2 (M+1), 702.2 (M+Cl); rotación óptica:

$[\alpha]_D$ = (-) 2.0 [0.1, MeOH]; análisis calculado para: $C_{32}H_{29}F_4N_7O_3S \cdot 2.25HCl \cdot 4.25H_2O$: C, 46.51; H, 4.85; Cl, 9.65; N, 11.87; encontrado: C, 46.66; H, 4.56; Cl, 9.27; N, 12.03.

Esquema 263



Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**263d**)

Etapa 1: Preparación de metil (5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)carbamato (**263a**)

A una suspensión de uracilo (1 g, 8,92 mmol) en acetonitrilo (60 ml), se agregó N,O-bis trimetilsilil acetamida (BSA, 4,54 g, 22,30 mmol) y se agitó durante 30

min. A la mezcla de reacción se agregó metil 5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato (**528c**) (3,54 g, 10,71 mmol), yodo (0,226 g, 0,892 mmol) y se calentó a reflujo hasta que todo el material de inicio se había consumido. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con H_2O (50 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-90 % de EtOAc en hexano) para obtener metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato (**263a**) (785 mg, 0,498 mmol, 24,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 5.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 1.24 - 1.02 (m, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 1H), 0.46 - 0.32 (m, 2H), 0.05 - -0.03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -125.34; MS (ES+) 362.2 (M+1), 360.2 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**263b**)

El compuesto **263b** se preparó de metil 5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-

fluorofenilcarbamato (**263a**) (765 mg, 2,117 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 5 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258e** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de acetato de etilo en hexanos] 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**263b**) (450 mg, 1,484 mmol, 70,1 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 1H), 5.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.21 - 1.00 (m, 2H), 0.76 - 0.59 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.10 - -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -136.17.

Etapa 3: Preparación de *ter*-butil 3-(5-((5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**263c**)

El compuesto **263c** se preparó de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**263b**) (410 mg, 1,352 mmol) y ácido 1-(3-((ter-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (781 mg, 2,027 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208

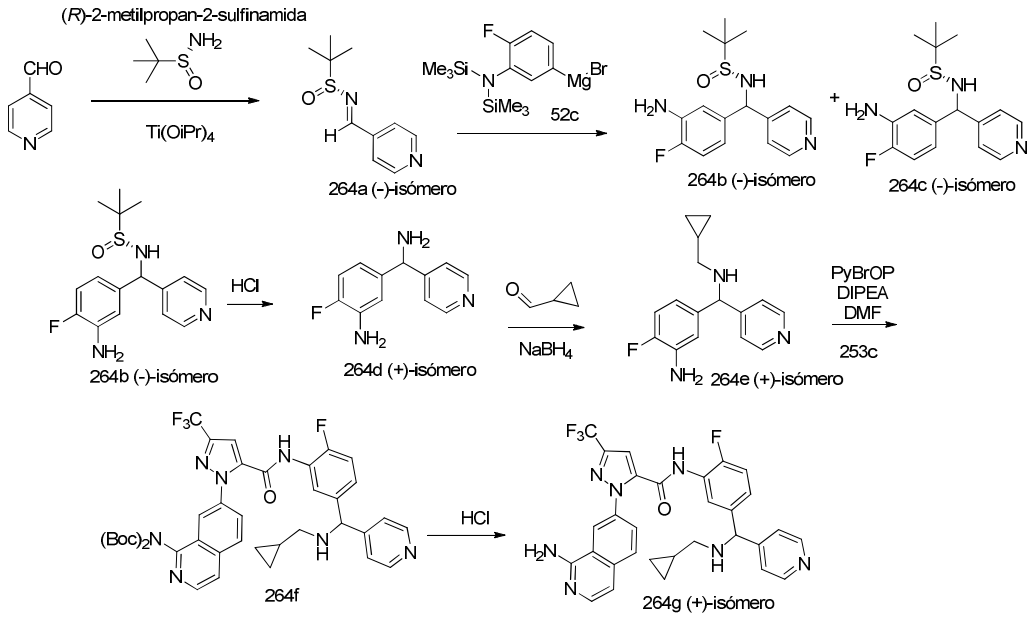
para la preparación del compuesto **208c** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-90 % de EtOAc/MeOH (9:1, v/v) en hexano] ter-*butil* 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**263c**) (325 mg, 0,485 mmol, 35,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.25 (m, 9H), 5.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.30 - 2.04 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.24 - 1.00 (m, 2H), 0.77 - 0.61 (m, 1H), 0.43 - 0.31 (m, 2H), 0.08 - -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -121.69; MS (ES^+), 693.2 (M+Na); (ES^-) 669.3 (M-1).

Etapa 4: Preparación de 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**263d**)

A una solución de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**263c**) (300 mg, 0,447 mmol) en MeOH (15 ml), se agregó HCl (3 N en MeOH) (1,193 ml, 3,58 mmol) y se calentó a reflujo durante 40 min. La solución se enfrió hasta

temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-60 % de CMA80 en $CHCl_3$) para obtener 1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**263d**) (140 mg, 0,245 mmol, 54,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 5.60 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.22 - 0.98 (m, 2H), 0.77 - 0.62 (m, 1H), 0.45 - 0.32 (m, 2H), 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.75, -121.72; MS (ES+), 571.3 (M+1), 569.3 (M-1).

Esquema 264



Preparación de (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**264g**)

Etapa 1: Preparación de (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetilen)propan-2-sulfinamida (**264a**)

El compuesto **264a** se preparó de isonicotinaldehído (11,67 g, 109 mmol) y (R)-2,4,6-triisopropilbencensulfinamida (12 g, 99 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 222 para la preparación del compuesto **222a** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-70 % de acetato de etilo en hexanos) (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetilen)propan-2-sulfinamida (**264a**) (15,60 g, 75 % de rendimiento) como sólido amarillo pálido

cristalino; ^{1}H NMR: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 - 8.77 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 1.21 (s, 9H); MS (ES^+): MS (ES^+): 211.2 (M+1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 99.25 [0.935, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264b**) y (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264c**)

Los compuestos **264b** y **264c** se prepararon de (R)-2-metil-N-(piridin-4-ilmetilen)propan-2-sulfinamida (**264a**) (10,73 g, 51 mmol) y bromuro de 3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (107 ml, 81 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 222 para la preparación de los compuestos **222b** y **222c** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [120 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo] para obtener;

1. (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264b**) (6,979 g, 43 % de rendimiento) como un sólido rojo claro; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 - 8.42 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 2H), 6.93 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 6.64 - 6.50 (m, 1H), 6.02 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.14

(s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -136.78; MS (ES^+): MS (ES+) 322.2 (M+1), 344.2 (M+Na); MS (ES-) 320.3 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 27.41 [0.54, MeOH].

2. (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264c**) (5,26 g, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 - 8.44 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.41 (m, 1H), 6.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H, D_2O intercambiable), 1.14 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -136.73; MS (ES^+): MS (ES+) 322.2 (M+1), 344.2 (M+Na); MS (ES-) 320.3 (M-1), 356.2 (M+Cl); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 77.2 [0.5, MeOH].

Etapa 3: Preparación de (+)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264d**)

El compuesto **264d** se preparó de (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264b**) (2,26 g, 7,03 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 222 para la preparación del compuesto **222d** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] (+)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264d**)

(0,344 g, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.38 (m, 2H), 7.44 - 7.23 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 5.06 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.92 (s, 1H), 2.26 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.67; MS (ES^+): MS (ES+) 218.2 (M+1); MS (ES-) 216.1 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 47.55 [0.235, MeOH].

Etapa 4: Preparación de (+)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264e**)

El compuesto **264e** se preparó de (+)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264d**) (0,331 g, 1,524 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 4 del Esquema 222 para la preparación del compuesto **222f** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-50 % de CMA80 en cloroformo en hexanos) (+)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264e**) (0,326 g, 1,201 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 - 8.41 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 6.96 - 6.73 (m, 2H), 6.63 - 6.45 (m, 1H), 5.10 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4.69 (s, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.17 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 1H),

0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.10 - -0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-*d*6) δ -137.28; MS (ES^+): MS (ES+) 272.2 (M+1), MS (ES-) 270.2 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 41.65 [0.485, MeOH].

Etapa 5: Preparación de bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**264f**)

El compuesto **264f** se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (0,595 g, 1,139 mmol) y (+)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**264e**) (0,309 g, 1,139 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**264f**) como un sólido marrón ceroso, que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 6: (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**264g**)

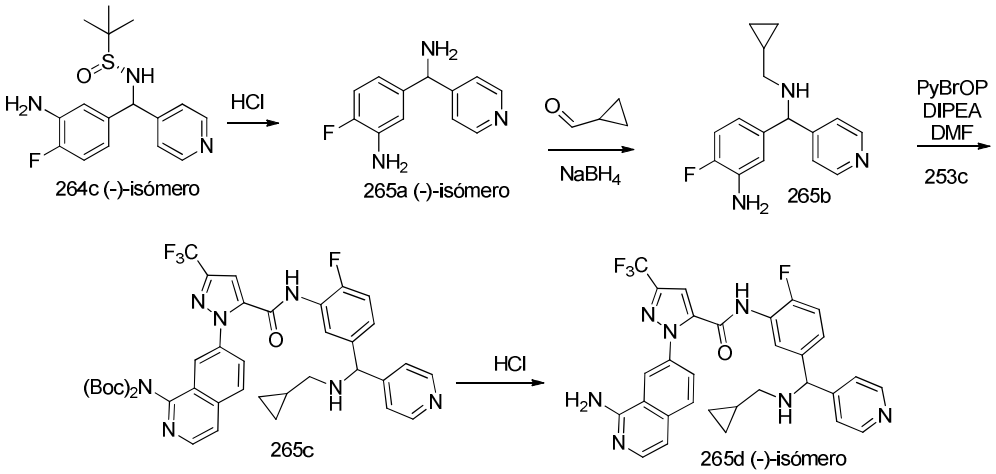
El compuesto **264g** se preparó de bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**264f**) (1,4202 g, 1,831 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 7 del Esquema 258 para la preparación del compuesto **258f** para obtener después de la purificación el compuesto **264g** como una base libre. La base libre se convierte en sal de clorhidrato para obtener después de la liofilización (+)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**264g**) (64 mg, 6 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.74 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.96 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10.76 (s, 1H, D_2O intercambiable), 9.55 – 9.18 (m, 2H, D_2O intercambiable), 8.99 – 8.74 (m, 3H), 8.29 – 8.13 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 – 7.66 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.36 – 1.06 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.43 – 0.10 (m, 2H); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO/D_2O-d_6) δ 8.92 – 8.74 (m, 3H), 8.10 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.94 – 7.84 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.98 – 2.68 (m, 2H), 1.19 – 1.00 (m, 1H), 0.71 – 0.52 (m, 2H), 0.31 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.86, -118.92; MS (ES^+): MS (ES+) 576.2 (M+1), 610.2 (M+Cl); HPLC:

HPLC (fase inversa, absorbancia de UV 260 nm; Rt = 3,010 min (98,17 %)]; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 23.40 [0.265, MeOH]; análisis calculado para: $C_{30}H_{25}F_4N_7O \cdot 3HCl \cdot 4H_2O$: C, 47.60; H, 4.79; Cl, 14.05; N, 12.95; encontrado: C, 47.41; H, 4.80; Cl, 13.88; N, 12.87.

Esquema 265



Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**265d**)

Etapa 1: Preparación de (-)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265a**)

El compuesto **265a** se preparó de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(piridin-4-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**264c**) (2,61 g, 8,12 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 222 para la preparación del compuesto **222d** para obtener después de la purificación

mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de metanol en cloroformo] (-)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265a**) (1,736 g, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo rojizo, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES^+): MS (ES+) 218.2 (M+1); MS (ES-) 216.1 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 62.35 [0.51, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265b**)

El compuesto **265b** se preparó de (-)-5-(amino(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265a**) (1,79 g, 8,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 4 del Esquema 222 para la preparación del compuesto **222f** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice , que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265b**) (0,089 g, 4 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 - 8.35 (m, 2H), 7.52 - 7.28 (m, 2H), 6.99 - 6.74 (m, 2H), 6.64 - 6.44 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.37 - 2.18 (m, 2H), 1.00 - 0.81 (m, 1H), 0.48 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -137.26; MS (ES^+): MS (ES+)

272.3 (M+1); MS (ES-) 270.3 (M-1).

Etapa 3: Preparación de bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato (**265c**)

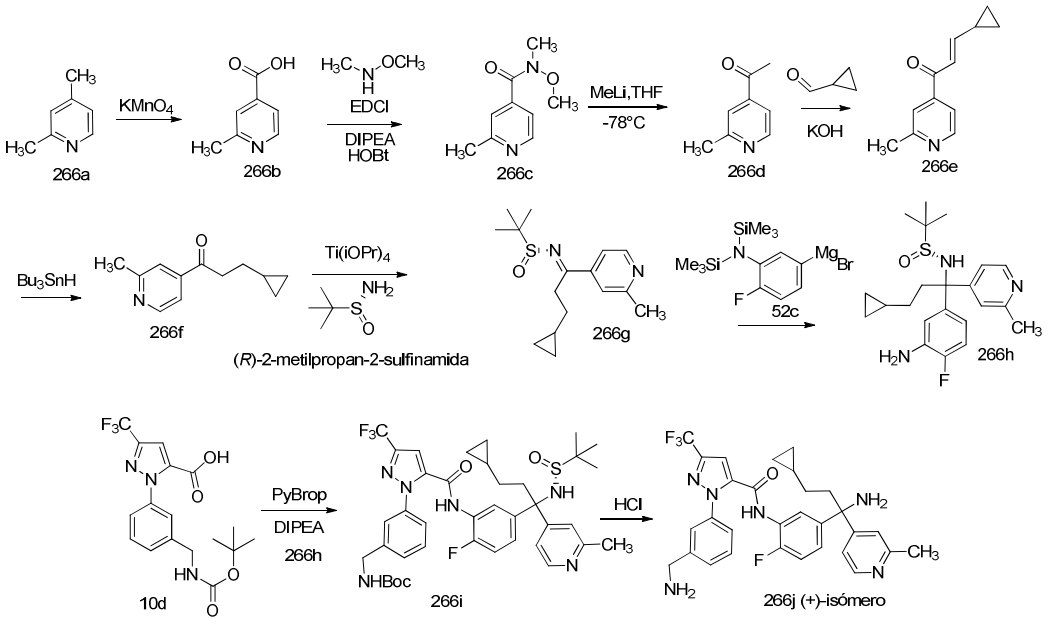
El compuesto **265c** se preparó de ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (81 mg, 0,155 mmol) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluoroanilina (**265b**) (50 mg, 0,186 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato crudo (**265c**), que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 4: Preparación de (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**265d**)

A una solución de bis-di-*ter*-butil 7-(5-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)isoquinolin-1-ilcarbamato crudo (**265c**) de la etapa anterior en dioxano anhidro (5 ml), se agregó HCl (4 N en

dioxano, 2ml) y se calentó a 60 °C durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener el compuesto **265d** como una base libre, que se convirtió en la sal de HCl para obtener (-)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(piridin-4-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**265d**) (25 mg, 0,043 mmol, 28,0 % de rendimiento) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.48 (s, 2H), 9.26 (s, 2H), 8.76 – 8.69 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.01 – 7.84 (m, 5H), 7.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.83 – 2.62 (m, 2H), 1.26 – 1.05 (m, 1H), 0.65 – 0.44 (m, 2H), 0.42 – 0.21 (m, 2H); MS (ES+) 576.4 (M+1); 574.4 (M-1); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 16 [0.25, MeOH]; análisis calculado para $C_{30}H_{25}F_4N_7O.3HCl.3.5H_2O$: C, 48.17; H, 4.72; N, 13.11; encontrado: C, 48.29; H, 4.70; N, 12.88.

Esquema 266



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**266j**)

Etapa 1: Preparación de ácido 2-metil-isonicotínico (**266b**)

A una solución de 2, 4-dimetil-piridina (**266a**) (100 g, 933,245 mmol) en agua (1000 ml), se agregó permanganato de potasio (294,97 g, 1866,489 mmol) en porciones durante un período de 2 h. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida a un volumen de 250 ml a 50 °C. La solución obtenida se enfrió hasta 0°C, y el pH se ajustó a 3 usando HCl 1 N (temperatura

entre 0 °C a 5 °C). El sólido obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua fría y se secó para obtener ácido 2-metilisonicotínico (**266b**) (22,3 g, rendimiento: 17.42%); ^{1}H NMR (D_2O) δ 8.52 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); MS (+) 138.1 (M+1).

Etapa 2: Preparación de N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (**266c**)

A una solución agitada de ácido 2-metilisonicotínico (**266b**) (17,8 g, 129,798 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 ml), se agregaron N,N-diisopropiletilamina (67,105 g, 519,192 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (EDCI, 40,299 g, 259,596 mmol) e hidroxibenzotriazol (HOBt, 39,753 g, 259,596 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, y luego se agregó N, O dimetil hidroxil amina clorhidrato (13,8 g, 141,479 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó con agua (500 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (**266c**) (23 g, 98,4 % de rendimiento) como un sólido rojizo espeso; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.29-8.27 (d,

1H), 7.08 (s, 1H), 7.02-7.01 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); MS (ES+) 181.1 (M+1).

Etapa 3: Preparación de 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (**266d**)

A una solución agitada de N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (**266c**) (26 g, 144,281mmol) en THF (520 ml), se agregó MeLi (6,342 g, 288,562 mmol, solución 1 M en THF) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante un período de 1 h, se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (**266d**) (11 g, 56,4 % de rendimiento) como un líquido rojizo espeso; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.61-8.59 (d, 1H), 7.51-7.45 (d, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) 136.1(M+1).

Etapa 4: Preparación de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**266e**)

A una solución de 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (**266d**) (11.g, 81,383 mmol) en metanol (110 ml) a 0 °C, se agregaron ciclopropano carboxaldehído (10,039 g, 143,234 mmol), hidróxido de potasio acuoso (1 N, 0,911 g, 16,276 mmol) y se

agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó ácido clorhídrico 1 N (20,5 ml) y se concentró para retirar metanol. El residuo obtenido se dividió en acetato de etilo y agua (75:75 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-en-1-ona (**266e**) (4,5 g, 29,5 % de rendimiento) como un líquido rojizo; MS (ES+) 188.1 (M+1).

Etapa 5: Preparación de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (**266f**)

El compuesto **266f** se preparó de 3-ciclopropil-1-piridin-4-il-propenona (**266e**) (8 g, 42,726 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 212 como se describe para la preparación del compuesto **212c** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (**266f**) (5,5 g, 68,1 % de rendimiento) como un líquido amarillo; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.61-8.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.46 (dd, 1H), 3.02-2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 1H), 0.41-0.37 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H); MS

(ES+) 190.2 (M+1).

Etapa 6: Preparación de (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266g**)

El compuesto **266g** se preparó de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (**266f**) (5,5 g, 29,062 mmol) y R-2-metil propan-2-sulfinamida (4,209 g, 34,729 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 1 del Esquema 208 como se describe para la preparación del compuesto **208a** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266g**) (7 g, 82,44 % de rendimiento) como un líquido amarillo; ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8.51-8.49 (d, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 3.35-3.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.54-1.49 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 0.75-0.61(m, 1H), 0.41-0.31 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H); MS (ES+) 293.2 (M+1).

Etapa 7: Preparación de (R)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266h**)

El compuesto **266h** se preparó de (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266g**) (5,5 g, 29,062 mmol) y R-2-metil propan-2-sulfinamida (2 g, 6,839 mmol) y bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-

4-fluorofenil)magnesio recién preparado (**52c**) (19,10 ml, 15,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 2 del Esquema 208 como se describe para la preparación del compuesto **208b** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna (R)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266h**) (0,8 g, 29,0 % de rendimiento) como un líquido rojizo espeso; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.36-8.34 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12-7.10 (d, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.76-6.72 (m.1H),6.59-6.50 (m, 1H), 5.38-5.32 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 0.9-0.85 (m, 1H), 0.39-0.37 (m, 2H), 0.03-0.09 (m, 2H); MS (ES+) 404.3 (M+1).

Etapa 8: Preparación de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**266i**)

El compuesto **266i** se preparó de (R)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**266h**) (0,5 g, 1,238 mmol) y ácido 1-(3-((*ter*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**10d**) (0,573 g, 1,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 como se describe para la preparación del

compuesto **208c** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**266i**) (0,25 g, 26,2 % de rendimiento) como un líquido rojizo espeso; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.66 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.48-7.28(m, 8H), 7.14(s, 1H), 5.54(s,1H),4.27-4.25 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.5 (s, 9H),1.34-1.31 (m, 2H) 1.2(s, 9H), 0.85-0.71(m, 1H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 2H); MS (ES+) 771.4 (M+1).

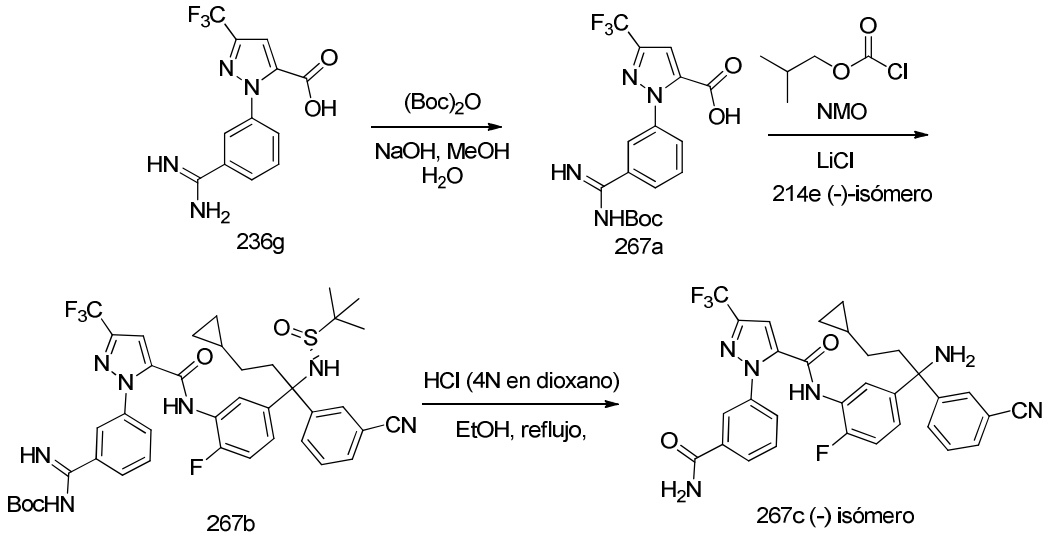
Etapa 9: Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**266j**)

A una solución agitada de *ter*-butil 3-(5-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencilcarbamato (**266i**) (0,25 g, 0,324 mmol) en etanol (5 ml), se agregó HCl (4 N en MeOH, 20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía

flash (sílice, 12 g, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en $CHCl_3$) para obtener la base libre de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**266j**) (65 mg, 35,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.31 – 2.08 (m, 4H), 1.09 – 0.78 (m, 2H), 0.70 – 0.52 (m, 1H), 0.40 – 0.27 (m, 2H), 0.03 – -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -124.10; MS (ES+) 567.3 (M+1); 565.3 (M-1); rotación óptica [α]D = (+) 12.38 [0.21, MeOH]. A una solución de base libre del compuesto **(266j**) (50 mg, 0,088 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó HCl (3 N en MeOH) (0,588 ml, 1,765 mmol), se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se absorbió con agua/ACN liofilizado para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**266j**) (56 mg, 94 % de rendimiento), sal de clorhidrato, como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93 (s, 1H), 9.78 (s, 3H), 8.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 3H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.58 (m,

3H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 1.32 – 0.94 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.48 – 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.82, -119.73. MS (ES+) 567.3 (M+1), (ES-) 565.4 (M-1).

Esquema 267



Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**267c**)

Etapa 1: Preparación de ácido 1-(3-(N-(*ter*-butoxicarbonil)carbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**267a**)

A una solución de ácido 1-(3-carbamimidoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**236g**) (1,2 g, 4,02 mmol) en MeOH-H_2O (50 ml, relación: 1:2), se agregaron $(Boc)_2O$

(1,121 g, 4,83 mmol) e hidróxido de sodio (0,322 g, 8,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó más $(Boc)_2O$ (0,878 g, 4,02 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 8 h, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) para obtener ácido 1-(3-(N-(*ter*-butoxicarbonil)carbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**267a**) (205 mg, 0,515 mmol, 12,79 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (s, 1H), 8.12 – 7.94 (m, 2H), 7.77 – 7.65 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 1.45 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.45; MS (ES+): 399.4 (M+1), (ES-) 397.3 (M-1).

Etapa 2: Preparación de *ter*-butil (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**267b**)

A una solución de ácido 1-(3-(N-(ter-butoxicarbonil)carbamimidoil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**267a**) (150 mg, 0,377 mmol) en THF (20

ml) a 0 °C, se agregaron NMO (44,1 mg, 0,377 mmol), isobutilcloroformiato (153 mg, 1,125 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**214e**) (156 mg, 0,377 mmol), cloruro de litio (23,95 mg, 0,565 mmol), se agitó a 0 °C durante 2 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta secarse. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (12 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de EtOAc en hexano) para obtener *ter*-butil (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**267b**) (88 mg, 0,111 mmol, 29,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.09 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 0.97 – 0.85 (m, 2H), 0.59 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), -0.12 (m, 2H); MS (ES+): 794.6 (M+1); IR (KBr) 2232cm^{-1}

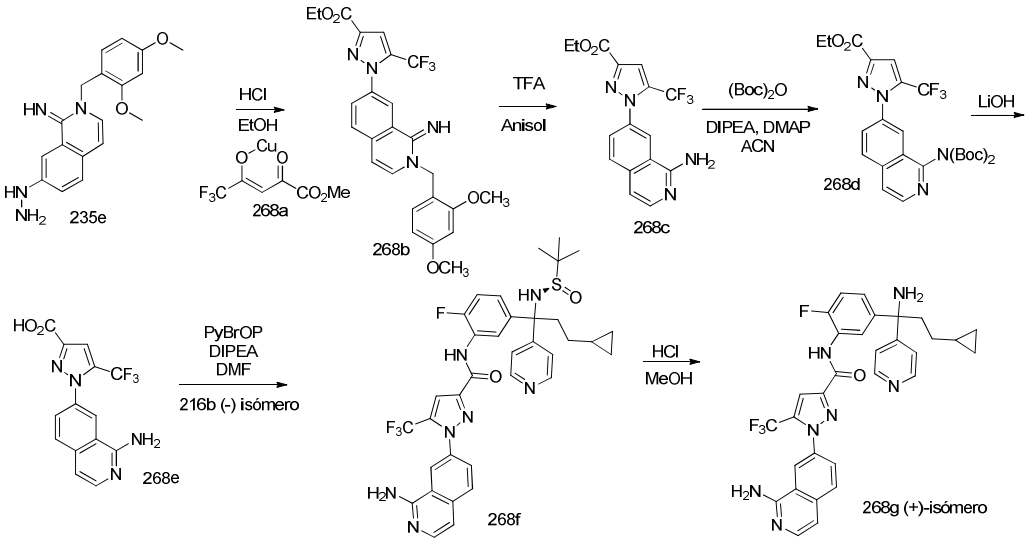
Etapa 3: Preparación de (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-

ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**267c**)

A una solución de to *ter*-butil (3-(5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)(imino)metilcarbamato (**267b**) (70 mg, 0,088 mmol) en EtOH (10 ml), se agregó HCl (4 N en dioxano) (0,220 ml, 0,882 mmol) y se calentó a reflujo durante 10 min. La solución se concentró al vacío hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-100 % de CMA80 en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto **267c** (17 mg, 0,029 mmol) como un sólido blanco. La base libre se convirtió en sal de HCl usando HCl (4 N en dioxano, 0,1 ml) y se liofilizó para obtener (-)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-1-(3-carbamoilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**267c**), 17 mg, 0,027 mmol, 30,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.73 (s, 1H), 9.26 (s, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.89 (dt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 7H), 7.42 (dd, *J* = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 2.50 (dp, *J* = 39.9, 1.8 Hz, 2H), 1.06 (tt, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 2H), 0.77 – 0.59 (m, 1H), 0.48 – 0.29 (m, 1H), -0.02

(s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, MeOH-d_4) δ -64.55, -128.38; MS (ES+) 613.5 (M+Na); IR (KBr) 2235cm^{-1}; análisis calculado para $C_{31}H_{26}F_4N_6O_2$.HCl.2.75H_2O; C, 55.03; H, 4.84; N, 12.42; encontrado: C, 55.30; H, 4.81; N, 12.00; rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 3.2 [0.125, MeOH].

Esquema 268



Preparación de (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**268g**)

Etapa 1: Preparación de etil 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268b**)

A una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-7-hidrazinilisoquinolin-1(2H)-imina clorhidrato (**235e**) (13,434 g, 41,4 mmol) en etanol (50 ml), se agregó el complejo de

cobre (**268a**) (que se preparó de acuerdo con *Russian Chemical Bulletin*, **1990**, 1273-1277) (10,79 g, 41,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se agregó HCl concentrado (15,10 g, 414 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más HCl (7,02 g, 193 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-70 % de CMA80 en cloroformo) para obtener etil 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268c**) (1,90 g, 5,42 mmol, 13,10 % de rendimiento) y etil 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268b**) (4,1 g, 8,19 mmol, 19,78 % de rendimiento). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 7.76 – 7.55 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56.85.

Etapa 2: Preparación de etil 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268c**)

El compuesto **268c** se preparó de etil 1-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolin-7-il)-5-

(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268b**) (4,1 g, 8,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado para la preparación del compuesto **253a,** Etapa 1 Esquema 253 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA80 en cloroformo) etil 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268c**) (2,4 g, 6,85 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blancuzco; ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 7.86 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Etapa 3: Preparación de etil 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268d**)

A una solución de etil 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268c**) (1,90 g, 5,42 mmol) en acetonitrilo (75 ml), se agregaron DIPEA (4,74 ml, 27,1 mmol), anhídrido de Boc (3,55 g, 16,27 mmol), DMAP (0,066 g, 0,542 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más anhídrido de Boc (2,368 g, 10,85 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó anhídrido de Boc (1,776 g, 8,14 mmol) y se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla

de reacción se evaporó hasta secarse, se trató con salmuera (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron hasta secarse, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener etil 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268d**) (647 mg, 1,175 mmol, 21,67 % de rendimiento) como un semisólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 18H).

Etapa 4: Preparación de ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**268e**)

A una solución de etil 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxilato (**268d**) (544 mg, 0,988 mmol) en THF/H_2O (30 ml, relación: 3:1) a temperatura ambiente, se agregó hidróxido de litio monohidrato (415 mg, 9,88 mmol) y se calentó a 67 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (35 ml), la capa orgánica se separó, y la capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH 2. El

precipitado blanco obtenido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó al vacío para obtener ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**268e**) (295 mg, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.06 (d, J = 5.7 Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56.71; MS (ES+) 323 (M+1), (ES-) 321 (M-1).

Etapa 5: Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**2368f**)

El compuesto **268f** se preparó de ácido 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (**268e**) (100 mg, 0,310 mmol) y (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**216b**) (121 mg, 0,310 mmol) usando el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA80 en $CHCl_3$) 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**268f**) (120 mg), que se usó como tal sin purificación

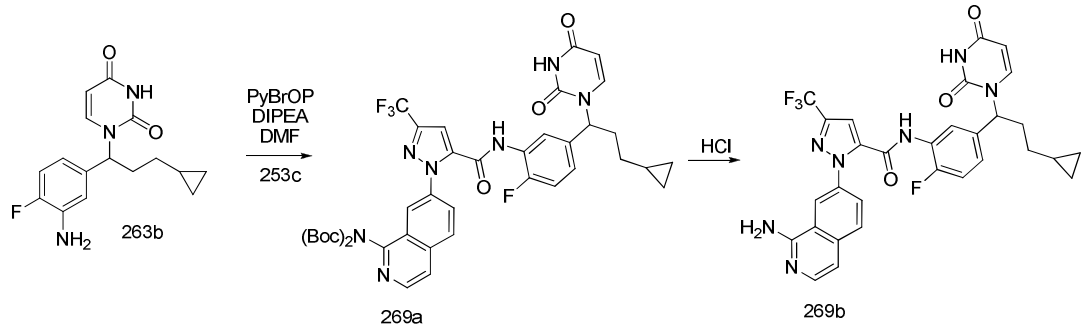
adicional.

Etapa 6: (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**268g**)

A una solución de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**268f**) (120 mg, 0,173 mmol) en etanol (10 ml), se agregó HCl (32 mg, 0,865 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de cloroformo en CMA80) para obtener (+)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (**268g**) (7 mg, 0,012 mmol, 6,86 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.06 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -56.82, -124.34; MS (ES+) 590.3 (M+1); (ES-) 588.3 (M-1);

rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (+) 10.67 [0.225, MeOH].

Esquema 269



Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269b**)

Etapa 1: Preparación de 1-(1-bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269a**)

El compuesto **269a** se preparó de 1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**263b**) (163 mg, 0,537 mmol) y ácido 1-(1-(bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico (**253c**) (337 mg, 0,645 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en la Etapa 3 del Esquema 208 para la preparación del compuesto **208c** para obtener después de la purificación mediante cromatografía en columna flash [40 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-90 % de EtOAc/MeOH

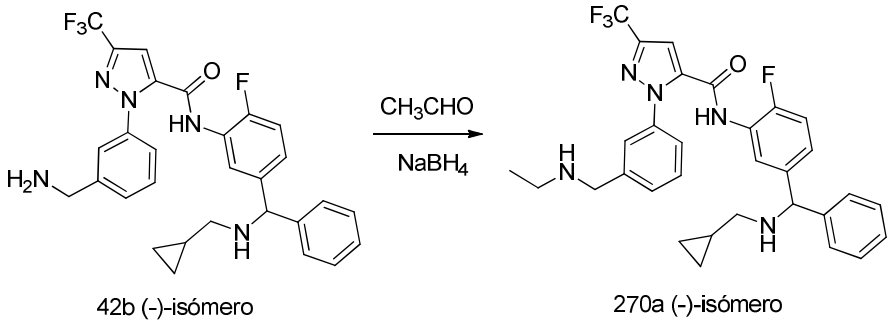
(9:1, v/v) en hexano] 1-(1-bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269a**) (55 mg, 0,068 mmol, 12,7 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES^+), 830.4 (M+Na); (ES^-) 806.4 (M-1).

Etapa 2: Preparación de 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269b**)

A una solución de 1-(1-bis(*ter*-butoxicarbonil)amino)isoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269a**) (55 mg, 0,068 mmol) en MeOH (15 ml), se agregó HCl (3 N en MeOH) (0,45 ml, 1,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0-40 % de CMA80 en $CHCl_3$) para obtener 1-(1-aminoisoquinolin-7-il)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**269b**) (9,0 mg, 0,015 mmol, 41,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 11.36 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.98 (m, 3H), 5.57 (m, 2H), 2.31 – 1.98 (m, 2H), 1.32 – 0.95 (m, 2H), 0.78 – 0.57 (m, 1H), 0.47 – 0.29 (m, 2H), 0.13 – -0.12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -60.73, -121.27.

Esquema 270



42b (-)-isómero 270a (-)-isómero

Preparación de (-)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-((etilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**270a**)

A una solución de (-)-1-(3-(aminometil)fenil)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**42b)** (0,25 g, 0,46 mmol) en MeOH (10 ml), se agregó acetaldehído (0,16 ml, 2,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se agregó borohidruro de sodio (0,035 g, 0,93 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente

durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash [24 g de gel de sílice, que se eluyó con 0 a 30 % de CMA80 en cloroformo) para obtener la base libre del compuesto **270a** (0,11 g, 0,194 mmol, 41,8 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.53 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 - 7.24 (m, 9H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.26 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.96 (m, 4H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.04 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d6) δ -60.54, -123.79; MS (ES+) 566.4 (M+1); MS (ES-) 564.4 (M-1), 600.3 (M+Cl); la base libre (0,7 g) se convirtió en sal de HCl usando HCl 3 N (5 eq) para obtener (-)-N-(5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-1-(3-((etilamino)metil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (**270a**) clorhidrato como un sólido blanco; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.16 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.11 (m, 12H), 5.75 – 5.57 (m, 1H), 4.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.18 (m, 4H), 0.60 – 0.50 (m, 2H), 0.29 (m, 2H); rotación óptica: $[\alpha]_D$ = (-) 3.57 [0.28, MeOH].

Ejemplo 271

Ensayo de actividad de calicreína plasmática. El efecto de los compuestos de la invención en la actividad de calicreína plasmática humana se determinó usando los sustratos cromogénicos (DiaPharma Group, Inc., West Chester, OH, EE.UU.). En estos experimentos, 2 nM de calicreína (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, EE.UU.) se incubaron con 80 µM de S2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilina) en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de compuestos de la invención en un volumen final de 200 µl de amortiguador Tris-HCl (200 mM de NaCl; 2,5 mM de $CaCl_2$; 50 mM de Tris-HCl, pH 7,8).

Después de la incubación a 30 °C, la actividad de calicreína se midió como un cambio en la absorbancia a OD 405 nm usando un lector de microplacas BioTek PowerWave X340 (Winooski, VT, EE.UU.). Los datos se analizaron usando SigmaPlot software (Systat Software, Inc., San Jose, CA, EE.UU.) (curva logística de 4 parámetros). Los valores Ki para los inhibidores se determinaron usando la ecuación Cheng–Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099).

Los compuestos descritos en la presente solicitud tienen valores Ki menores de 1 micromolar (µM) para la enzima calicreína plasmática. Véase la **Tabla 1**.

Tabla 1. Valores Ki medidos para los compuestos.

Compuesto	Ki (nM)
161e	>100
162c	>100
163g	>100
17d	>100
18f	>100
19d	>100
20d	>100
18g	>50-100
22b	>100
23c	>100
24c	>100
25b	>50-100
25c	>100
26f	>100
18i	>50-100
18h	>50-100
21e	>100
18j	>100
18k	0,1-50
27f	>50-100

Compuesto	Ki (nM)
28f	>100
29e	0,1-50
30g	>100
31f	>100
32f	>50-100
33e	>100
33f	>100
34d	>100
35g	>50-100
34c	0,1-50
18e	>100
81c	>100
39e	>100
40b	>100
41e	0,1-50
74a	0,1-50
75a	>50-100
38d	0,1-50
76h	>100
36d	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)
77e	0,1-50
43f	0,1-50
44c	0,1-50
78d	0,1-50
79f	0,1-50
80h	0,1-50
87f	0,1-50
88b	0,1-50
82f	0,1-50
83c	0,1-50
46g	0,1-50
205f	>100
89g	0,1-50
91a	0,1-50
86g	0,1-50
45g	0,1-50
47f	0,1-50
92g	0,1-50
84h	0,1-50
85c	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)
93b	>100
94b	0,1-50
95i	0,1-50
96f	0,1-50
48f	0,1-50
164e	0,1-50
97f	>100
98b	0,1-50
99g	0,1-50
100e	0,1-50
101e	0,1-50
102b	0,1-50
103b	0,1-50
104f	0,1-50
105g	0,1-50
49h	0,1-50
106a	0,1-50
50f	0,1-50
107f	0,1-50
108e	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)
109f	0,1-50
110f	0,1-50
111f	0,1-50
112g	0,1-50
113f	0,1-50
114f	0,1-50
115e	>50-100
116e	0,1-50
117e	0,1-50
118f	0,1-50
119e	0,1-50
120e	0,1-50
122g	0,1-50
121f	0,1-50
123g	0,1-50
124f	0,1-50
51f	0,1-50
125g	0,1-50
126g	0,1-50
127f	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)
128g	0,1-50
129f	0,1-50
130g	0,1-50
131b	0,1-50
132f	0,1-50
133g	0,1-50
134f	0,1-50
135c	0,1-50
136a	>100
137a	0,1-50
137b	>100
138f	0,1-50
52h	0,1-50
139b	0,1-50
140e	0,1-50
167f	>100
141e	0,1-50
142f	0,1-50
143l	0,1-50
144d	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)
145c	>100
146g	0,1-50
147e	0,1-50
148b	0,1-50
149b	0,1-50
53f	0,1-50
150f	0,1-50
153b	0,1-50
151g	0,1-50
152d	0,1-50
154e	0,1-50
155c	0,1-50
156c	0,1-50
54e	0,1-50
55b	0,1-50
58c	0,1-50
56c	0,1-50
68c	0,1-50
61e	0,1-50
59c	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)
57e	0,1-50
60e	0,1-50
71a	0,1-50
71b	0,1-50
65a	0,1-50
65b	0,1-50
192f	0,1-50
168b	0,1-50
169b	>100
170b	>100
171b	>100
172b	>100
173b	>100
174b	>100
175b	>100
176b	>100
177b	>100
178b	>100
179b	>100
180b	>100

Compuesto	Ki (nM)
181b	>100
182b	>100
183b	>100
184b	>100
185b	>100
186b	>100
187b	>100
188b	0,1-50
189b	>100
190b	>100
193f	0,1-50
191b	>100
195f	0,1-50
196f	0,1-50
197f	0,1-50
198f	0,1-50
194f	0,1-50
199f	0,1-50
200f	0,1-50
201f	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)
202f	0,1-50
203f	>100
157a	>100
158a	>100
159a	>100
160a	>100
207j	0,1-50
247c	0,1-50
247e	0,1-50
248j	0,1-50
249b	0,1-50
250c	0,1-50
252c	0,1-50
251e	>50-100
260b	0,1-50
262f	0,1-50
263d	0,1-50
15g	>100
16b	>100
90f	>100

Compuesto	Ki (nM)
166e	0,1-50
165e	0,1-50
50g	0,1-50
50h	0,1-50
43g	0,1-50
43h	0,1-50
44d	0,1-50
44e	0,1-50
47g	0,1-50
47h	0,1-50
46h	0,1-50
46i	0,1-50
48g	0,1-50
48h	0,1-50
51g	0,1-50
51h	0,1-50
64a	0,1-50
64b	0,1-50
49i	0,1-50
49j	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)
42b	0,1-50
42a	0,1-50
67a	0,1-50
67b	0,1-50
70a	0,1-50
70b	0,1-50
69a	0,1-50
69b	0,1-50
68d	0,1-50
68e	0,1-50
63a	0,1-50
63b	0,1-50
73a	0,1-50
73b	0,1-50
72c	0,1-50
72d	0,1-50
66a	0,1-50
66b	0,1-50
37b	0,1-50
37a	0,1-50

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)

Compuesto	Ki (nM)
206d	0,1-50
205d	0,1-50
205e	0,1-50
208d	0,1-50
209d	0,1-50
210d	0,1-50
211d	0,1-50
212g	0,1-50
214g	0,1-50
213d	0,1-50
222k	>100
223f	>100
220f	0,1-50
224b	>100
225a	0,1-50
226a	>100
227d	0,1-50
228a	0,1-50
229i	0,1-50
230a	>100

Compuesto	Ki (nM)
231d	0,1-50
232a	>100
246f	0,1-50
234d	>100
235g	0,1-50
218c	0,1-50
219c	0,1-50
239d	>100
267c	>100
240b	0,1-50
236h	0,1-50
237a	0,1-50
238c	0,1-50
241a	0,1-50
215d	>100
238d	0,1-50
221i	0,1-50
216d	0,1-50
243a	0,1-50
217d	>50-100

Compuesto	Ki (nM)
244g	0,1-50
244h	0,1-50
244i	0,1-50
244j	0,1-50
244k	0,1-50
253e	0,1-50
245c	0,1-50
257b	0,1-50
254c	0,1-50
255a	0,1-50
265d	0,1-50
256a	0,1-50
268g	>50-100
258g	0,1-50
248l	0,1-50
248k	0,1-50
264g	0,1-50
261k	0,1-50
259d	0,1-50
266j	0,1-50
269b	0,1-50
270a	>50-100

EQUIVALENTES

Se considera que la memoria descriptiva escrita anteriormente es suficiente para permitir a una persona del oficio de nivel medio poner en práctica la invención. La presente invención no se limita a los ejemplos proporcionados, ya que los ejemplos son una ilustración particular de un aspecto de la invención, y otras formas de realización funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y se describen en la presente, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de la descripción anterior y se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y los objetos de la invención no están necesariamente abarcados por cada forma de realización de la invención.